

**Retrospektive Analyse der PSA-Anstiegsgeschwindigkeiten von Patienten
nach transurethraler Resektion der Prostata**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Alexander Andreas Winzer

geboren am 14.04.1987 in Rodewisch

Gutachter

1. Prof. Dr. med. habil. Marc-Oliver Grimm, Klinik und Poliklinik für Urologie,
Universitätsklinikum Jena
2. Prof. Dr. rer. nat. Aria Baniahmad, Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Jena
3. Prof. Dr. med. Michael Fröhner, Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.11.2018

Examen: 20./21.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller	
Forschungsstand	7
Fragestellung und Ziele	7
Methodik	7
Ergebnisse und Diskussion	8
Schlussfolgerungen	8
Einleitung	9
TURP	9
Prostatakarzinom	10
Notwendigkeit der postoperativen Prostatakarzinom-	
Früherkennung nach TURP	12
Prostatakarzinom-Früherkennungsuntersuchung	12
Prostata-spezifisches Antigen	13
PSA-Anstiegsgeschwindigkeit	14
Studienlage und Hintergrund	15
Ziele der Arbeit	17
Methodik	18
Patienten	18
Labormethoden	20

Statistische Methoden.....	20
Ergebnisse.....	23
Analyse des gesamten Patientenkollektivs.....	23
Vergleich der beiden Gruppen.....	23
Kaplan-Meier Analyse.....	26
Gleason-Score.....	28
D'Amico Risk Score.....	28
Biopsie-Indikationen.....	28
PSA-Anstiegsgeschwindigkeiten.....	29
ROC-Kurve.....	29
Cut-off Werte der mPSAV.....	30
Positiver und negativer prädiktiver Wert.....	30
Diskussion.....	31
Kritische Interpretation der Ergebnisse anhand der	
Literatur.....	31
Verification bias.....	36
Kaplan-Meyer Analyse und postoperativer	
Nachbeobachtungszeitraum.....	38
Weitere Limitationen der Studie.....	39
Cut-off Wert und Einschlusskriterien.....	40
Nutzen der Studie.....	42
Schlussfolgerungen.....	44

Literatur- und Quellenverzeichnis.....	46
Anhang.....	49
Anschreiben an Patienten zur Aufklärung über die Studie.....	49
Einwilligungserklärung.....	50
Lebenslauf.....	51
Danksagung.....	54
Ehrenwörtliche Erklärung.....	55

Abkürzungsverzeichnis

American Urological Association (AUA)

Area under the ROC-curve (AUC)

Benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Benignes Prostatasyndrom (BPS)

Computertomographie (CT)

European Association of Urology (EAU)

Negativer prädiktiver Wert (NPV)

Magnetresonanztomographie (MRT)

Mittlere PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (mPSAV) in ng/ml/Jahr

Positiver prädiktiver Wert (PPV)

Prostata-Karzinom (PCa)

Prostataspezifisches Antigen (PSA)

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAV) in ng/ml/Jahr

Receiver Operating Characteristic (ROC)

Transurethrale Resektion der Prostata (TURP)

Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS)

Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand

Ungefähr 30% der männlichen Bevölkerung zwischen 50 und 80 Jahren in Deutschland leidet an Miktionsbeschwerden, die auf eine gutartige Prostatavergrößerung zurückgeführt werden können. Nach medikamentösen Therapieversuchen ist die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) der Goldstandard in der Therapie dieser häufigen Erkrankung. Die Früherkennungsuntersuchung hinsichtlich eines Prostatakarzinoms (PCa) beinhaltet u.a. die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA). Der absolute PSA-Wert lässt sich jedoch durch die Resektion von Prostatagewebe postoperativ nach der TURP nicht mehr verwenden. Trotz der hohen klinischen Relevanz finden sich in der Literatur keine Daten, die eine Nutzung des PSA nach TURP in der Prostatakrebs-Früherkennung erlauben.

Fragestellung und Ziele

Zentrales Thema dieser Arbeit ist, ob der PSA-Wert als Instrument zur postoperativen Früherkennung von Prostatakarzinomen nach TURP geeignet ist. Insbesondere wurden der postoperative absolute PSA und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAV) analysiert. Dabei sollte ein geeigneter Cut-off Wert ermittelt werden, für den eine maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität erreicht werden kann. Für diesen Wert erfolgt die Bestimmung des positiven und negativen prädiktiven Wertes. Zudem ist Gegenstand der Dissertation, nach wie vielen Jahren ab der TURP ein Prostatakarzinom in dem untersuchten Patientenkollektiv auftrat. Darüber hinaus wurden die Patienten mit PCa hinsichtlich ihres Gleason-Scores in Risikogruppen eingeteilt.

Methodik

240 Patienten in einem Alter zwischen 55 und 80 Jahren, welche eine postoperative Betreuung nach einer TURP zwischen 2002 und 2013 in der Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Jena bzw. bei niedergelassenen Urologen und Hausärzten erhielten, wurden untersucht.

Diese wurden retrospektiv in zwei Gruppen eingeteilt (Patienten mit bzw. ohne PCa nach TURP). Der postoperative PSA-Wert sowie die PSAV wurden mit der Diagnose eines Prostatakarzinoms postoperativ nach TURP korreliert. Für die Berechnung der PSAV mittels linearer Regression wurden mindestens drei postoperative PSA-Werte benötigt. Die Steigung der Regressionsgeraden wurde als mittlere PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (mPSAV) genutzt.

Ergebnisse und Diskussion

Von den 240 Patienten erhielten 20 (8,3%) die Diagnose eines PCa, wobei davon wiederum ein Anteil von 80% einen Gleason Score von 7 oder höher aufwies. Bei 65% dieser Patienten mit PCa wurde das Karzinom nach einer postoperativen Nachbeobachtung von mindestens 5 Jahren nach TURP diagnostiziert, wodurch sich auf eine große Bedeutung einer langfristigen postoperativen Nachbeobachtung zur Früherkennung eines PCa bei Patienten nach TURP schließen lässt. Die mPSAV der Patienten ohne PCa war im Vergleich zu den Patienten mit PCa signifikant niedriger (0,01 vs. 0,59 ng/ml/Jahr, $p < 0,001$). Dies und die AUC der ROC-Kurve (0,87, $p < 0,001$) weisen darauf hin, dass die mPSAV ein wichtiger Vorhersagefaktor für die Diagnose eines PCA's ist und damit als Instrument in der postoperativen Früherkennung nach einer TURP genutzt werden kann. Bei der Betrachtung eines möglichen Cut-off Wertes von 0,32 ng/ml/Jahr mit einem Maximum an Summe an Sensitivität (0,75) und Spezifität (0,92) konnte ein positiver und ein negativer prädiktiver Wert von 0,47 bzw. 0,98 bestimmt werden. Darüber hinaus scheint das Überschreiten dieses Cut-off Wertes mit mittelgradig bis schlecht differenzierten Karzinomen hinsichtlich des Gleason-Scores vergesellschaftet zu sein, was die Bedeutung dieses Wertes weiter unterstreicht.

Schlussfolgerungen

Für die postoperative Früherkennung hinsichtlich eines PCA's nach einer TURP kann die mPSAV mit einem Cut-off Wert von 0,32 ng/ml/Jahr in Kombination mit anderen etablierten Methoden zur Indikation für eine Biopsie herangezogen werden. Durch Verwendung dieses Cut-off Wertes ist es unter Umständen möglich, klinisch relevante PCA's früher zu erkennen und damit mehr Patienten rechtzeitig eine kurative Therapieoption anzubieten.

Einleitung

Eine Harnblasenentleerungsstörung ist in Deutschland mit ca. 30% der 50- bis 80-Jährigen ein sehr häufig anzutreffendes Krankheitsbild (Berges und Pientka 2001). Die Symptomatik der Harnblasenentleerungsstörung aufgrund benigner Prostatahyperplasie (BPH) wird unter dem Überbegriff des benignen Prostatasyndroms (BPS) zusammengefasst. Hierbei zeigen sich sowohl irritative und obstruktive Symptome als auch sich eventuell daraus ergebende Komplikationen. Zu den irritativen Symptomen zählen u.a. die Nykturie, Pollakisurie sowie das Restharngefühl. Die obstruktive Symptomatik imponiert v.a. durch einen abgeschwächten, unterbrochenen Harnstrahl mit verzögertem Miktionsbeginn. Als Komplikationen dieser Entleerungsstörung der Harnblase können Harnverhalte und wiederkehrende Infekte bis hin zur Urosepsis resultieren. Häufig ist das BPS Folge einer Hyperplasie der Prostata [7].

Der übliche konservative pharmakologische Therapieansatz beinhaltet u.a. α_1 -Blocker (z.B. Tamsulosin) oder 5 α -Reduktasehemmer (z.B. Finasterid) bzw. deren Kombination [2]. Nach Versagen dieser Alternativen kann die BPH chirurgisch in der Regel mittels transurethraler Resektion der Prostata (TURP) behandelt werden. Dieser Eingriff stellt den Goldstandard für die chirurgische Therapie dar.

TURP

Die TURP wird in der Leitlinie zur Therapie des benignen Prostatasyndroms der Qualität S2e als Referenzverfahren zur interventionellen Behandlung des oben genannten Krankheitsbildes bezeichnet, da dieser Eingriff sehr häufig ist und über eine nachgewiesene Langzeiteffektivität verfügt [2].

Die TURP wird in Deutschland ca. 60.000 mal pro Jahr durchgeführt und gehört somit zu den häufigsten urologischen Operationen (Höfner et al. 2007). Die TURP erfolgt in der Regel mit Hilfe einer Elektroschlinge, welche gleichzeitig die Resektion und Koagulation des Gewebes ermöglicht. Hierzu ist der Einsatz elektrolytfreier Spülflüssigkeit erforderlich, welche bei länger andauernder

Resektion (z.B. aufgrund einer stark vergrößerten Vorsteherdrüse oder einer Resektionsdauer über 90 min) zum sogenannten TUR-Syndrom führen kann. Dieses entsteht durch Eindringen elektrolytfreier Spüllüssigkeit in die geöffneten Blutgefäße. Klinisch kann sich das TUR-Syndrom bspw. durch Übelkeit und Erbrechen, Lungenödeme, Bradykardie und Verwirrtheit zeigen [7].

Weitere mögliche postoperative Komplikationen sind bspw. die retrograde Ejakulation oder die erneute Notwendigkeit einer TURP, z.B. aufgrund einer rezidivierenden Obstruktion durch Prostatagewebe [2].

Ein Vorteil der Resektion mittels Elektroschlinge ist die Möglichkeit der histologischen Untersuchung des resezierten Gewebes und der damit verbundenen Differenzierung zwischen benigner Hyperplasie und einem Karzinom sowie seiner Vorstufen. Dadurch wird es ermöglicht, ein unter Umständen schon bei der Resektion vorliegendes Karzinom erkennen zu können.

Aufgrund des geringeren Risikos eines TUR-Syndroms kann als alternative operative Methode auch die bipolare Resektion Verwendung finden, bei der physiologische Kochsalzlösung als Spüllösung eingesetzt wird. Weitere Methoden sind z.B. die Holmium-Laserresektion und die die Holmium-Laserenukleation sowie bei stark vergrößerter Prostata die offen chirurgische Enukleation.

Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit 26% der in Deutschland häufigste maligne Tumor des Mannes und die dritthäufigste Krebserkrankung, die zum Tode führt. In den vergangenen Jahren ließ sich ein Anstieg der Anzahl an neu erkrankten Patienten verzeichnen. Ein Erklärungsansatz hierfür ist die derzeitige demographische Entwicklung, da das PCa v.a. ältere Männer betrifft. Im Jahr 2008 konnten bspw. 63.400 Neuerkrankungen erfasst werden (Kraywinkel et al. 2012).

Das PCa zeigt im Frühstadium häufig keine Symptome und wird deshalb häufig im Rahmen einer Früherkennungsuntersuchung mit anschließender Biopsie oder einer TURP (inzidentelles PCa) diagnostiziert. Im fortgeschrittenen Stadium können die Patienten u.a. unter metastasenbedingten Knochenschmerzen sowie Gewichtsverlust, Harnverhalt und Hämaturie leiden [7].

Das Stadium des Tumors kann durch die TNM-Klassifikation nach lokaler Ausdehnung (T), Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorliegen von regionalen Lymph- oder Fernmetastasen (M) eingeteilt werden.

Der Gleason-Score wird zur histopathologischen Beurteilung des PCa's verwendet und ist ein Maß für die Differenziertheit und damit Aggressivität des Tumors. Hierzu erfolgt eine Analyse, in welchem Ausmaß sich die vorliegenden Drüsenwachstumsmuster von normalem Prostatagewebe unterscheiden und eine Einteilung in die Gleason-Muster 1 bis 5 nach aufsteigender Entdifferenzierung. Anschließend werden beim Prostatastanz-Präparat das häufigste und das am schlechtesten differenzierte Drüsenwachstumsmuster addiert. Die Ermittlung des Gleason-Scores für ein Prostatektomie-Präparat erfolgt durch Addition der beiden häufigsten Wachstumsmuster, beginnend mit dem am häufigsten Vorkommenden. Hierbei gilt ein Gleason-Score von 5-6 als prognostisch günstig, ein Gleason-Score von 7 als deutlich ungünstiger und ein Gleason-Score von 8-10 deutet auf einen sehr aggressiven Tumor hin (Rübben 2014).

Basierend auf dem Gleason-Score, dem PSA-Wert und der Einschätzung der Tumorausbreitung anhand der rektalen Tastuntersuchung (cT-Staging) kann das Risiko eines PCa's mit Hilfe der D'Amico Risk Score Klassifikation in gering, mittel und hoch eingeteilt werden (Tabelle 1). Dies ist insbesondere für die Therapieplanung und Prognose des Patienten entscheidend: So könnten z.B. einem Patienten mit einem PCa niedrigem Risikos (z.B. Gleason-Score von 6, PSA von 5 ng/ml und cT1c-Stadium) sowohl eine radikale Prostatektomie mit eventueller Lymphadenektomie, eine Bestrahlung oder auch, bei kleinvolumigem Tumor ($\leq 2/10$ -12 Stenzen, $< 50\%$ PCa), eine Active Surveillance als abwartende Option mit häufigen Kontrolluntersuchungen angeboten werden [1]. Bei höheren Risikoprofilen nach D'Amico gehört die Active Surveillance

nicht zu den therapeutische Alternativen der ersten Wahl. In diesen Fällen sollte, sofern das PCa nicht metastasiert ist, eine radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie oder eine Bestrahlung erfolgen [1].

Kriterien	geringes Risiko	mittleres Risiko	hohes Risiko
cT	cT1/2a	cT2b	cT2c/3
	und	oder	oder
Gleason Score	≤6	7	≥8
	und	oder	oder
PSA (ng/ml)	<10	10 - 20	>20

Tabelle 1: D'Amico Risk Score Klassifikation [6]

Hinsichtlich der Therapieplanung ist die radikale Prostatektomie eine der wesentlichen, in kurativer Intention durchführbaren Therapieoptionen für Patienten mit nicht metastasiertem PCa. Sie kann über einen retropubischen, perinealen bzw. laporoskopischen Zugang oder Roboter-assistiert erfolgen [1]. Hierbei werden neben der Prostata in der Regel auch die Kapsel und die Vesiculae seminalis entfernt.

Notwendigkeit der postoperativen Prostatakarzinom-Früherkennung nach TURP

PCa's befinden sich mit einem überwiegenden Anteil von ca. 68% in der peripheren Zone, während sich nur 24% in der bei einer TURP zum Teil resezierten Transitionalzone befinden (McNeal et al. 1988). Die periphere Zone verbleibt in der Regel nach einer TURP. Aus diesem Grund kann ein Patient nach erfolgter TURP weiterhin ein PCa entwickeln. Er bedarf daher ebenso einer postoperativen Früherkennung zur frühzeitigen Detektion des PCa's wie ein Patient ohne TURP, um dieses gegebenenfalls in einem kurablen Stadium diagnostizieren zu können.

Prostatakarzinom-Früherkennungsuntersuchung

Die jährliche Früherkennungsuntersuchung der Prostata und des äußeren Genitales zur Früherkennung von malignen urologischen Erkrankungen wird für Patienten ab 45 Jahren über die gesetzliche Krankenversicherung erstattet [4].

Die Früherkennung hinsichtlich eines PCa's erfolgt üblicherweise über die digital-rektalen Untersuchung, bei der die Prostata u.a. auf ihre Konsistenz, Größe und Abgrenzbarkeit untersucht werden kann. Ausgehend von eventuell vorliegenden verdächtigen Befunden dieser Früherkennungsuntersuchung kann der PSA-Wert bestimmt und ein transrektaler Ultraschall (TRUS) durchgeführt werden. Zur Diagnosesicherung dient eine Biopsie [1].

Prostataspezifisches Antigen

Das PSA ist eine Serinprotease, deren Produktion in den Azini und Ducti der Prostata stattfindet und hat eine strukturelle Ähnlichkeit mit dem humanen Kallikrein (hK2). Im Samenplasma spaltet das PSA Fibronectin sowie Seminogelin I und II, wodurch das Ejakulat verflüssigt und die Motilität der Spermien erhöht wird (Rübben 2014).

Der PSA-Wert wird als der beste Marker zur Erkennung eines PCa's angesehen. Dennoch kann ein hoher Wert auch durch eine Prostatitis, Manipulationen wie bspw. bei der digital-rektalen Untersuchung, Katheterisierung, benigne Prostata-Hyperplasie (ca. 0,3 ng/ml Prostatagewebe) oder altersbedingt verursacht worden sein (Rübben 2014).

Reduziert werden kann der PSA-Wert durch die Einnahme von 5 α -Reduktasehemmern (um ca. 50%) und Statinen, wodurch eine Einnahme dieser Medikamente bei der Betrachtung des PSA-Wertes Berücksichtigung finden sollte (Rübben 2014).

Der Grenzbereich der PSA-Werte liegt zwischen 4 und 10 ng/ml. Für alle männlichen Patienten empfiehlt die deutsche Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung eine Biopsie bei PSA-Werten ≥ 4 ng/ml [1].

Dieser Wert kann jedoch aufgrund des bei der TURP resezierten Gewebes und der Korrelation zwischen PSA-Wert und Prostatavolumen nicht für diese Patienten verwendet werden, da die PSA-Werte nach einem anfänglichen Anstieg durch die Freisetzung während der Operation üblicherweise unter das Ausgangsniveau vor der Operation fallen (Wolff et al. 2000).

Alternativen zu der Früherkennung mit Hilfe des PSA-Wertes sind z.B. die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAV) und die Verdopplungszeit als dynamische Messgrößen oder die PSA-Dichte und das freie PSA als absolute bzw. relative Betrachtungen.

PSA-Anstiegsgeschwindigkeit

Die PSAV ist die Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Wertes über die Zeit, welche in ng/ml/Jahr angegeben wird.

Für die Bestimmung der PSAV werden mind. zwei PSA-Werte benötigt. Es existieren verschiedene Varianten, um sie zu berechnen. Hierzu gehört u.a. die arithmetische Gleichung der PSA-Veränderung über die Zeit, die lineare Regression und die Geschwindigkeit der PSA-Veränderung bei alleiniger Betrachtung der ersten und letzten Werte. Von diesen wird in der Literatur ausdrücklich die Kalkulation mittels linearer Regression empfohlen (Connolly et al. 2007).

Für männliche Patienten empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie eine Biopsie bei einem suspekten PSA-Anstieg [1], welcher je nach Studie bei 0,75 ng/ml/Jahr (Carter et al. 1992) bzw. 0,50 ng/ml/Jahr (Berger et al. 2007) als bester Vorhersageparameter liegt.

Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) hingegen sehen aufgrund von variierenden Intervallen der PSA-Bestimmung nur einen begrenzten Nutzen der PSAV (Mottet et al. 2017).

Studienlage und Hintergrund

Rodriguez Alonso et al. analysierten 170 Patienten nach mindestens einer negativen Biopsie, die sich entweder einer TURP (66) oder transvesikalen Enukleation (104) der Prostata unterziehen mussten. Es konnte hierbei durch logistische Regressionsanalyse herausgefunden werden, dass die Area under the ROC-curve (AUC) hinsichtlich des Vorliegens eines PCa's in der postoperativen Nachbetreuung für die PSAV 0,83 und der sensitivste Cut-off Wert hierfür 1 ng/ml/Jahr betragen (Rodriguez et al. 2008).

Helfand et al. untersuchten 343 Patienten nach einer TURP, 54 Patienten nach einer Laser-Resektion und 68 Patienten nach einer transvesikalen Enukleation. Sie konnten herausfinden, dass es signifikante Unterschiede in der postoperativen PSAV und des ersten postoperativen PSA-Wertes zwischen Patienten mit inzidentellen Karzinomen und Patienten ohne PCa gibt. Daraus schlussfolgerten sie, dass die PSAV geeignet sein könnte, zwischen Patienten mit und ohne inzidentellem PCa zu unterscheiden (Helfand et al. 2009).

Shingleton et al. beobachteten den Verlauf der PSAV bei 50 Patienten nach TURP, 50 Patienten nach Laser-Resektion und 20 Patienten nach Elektrovaporisation der Prostata für zwei Jahre nach dem jeweiligen Eingriff. Bei Patienten mit vorangegangener TURP konnte hierbei eine durchschnittliche PSAV von -0,6 ng/ml/Jahr zwei Jahre nach dem Eingriff festgestellt werden (Shingleton et al. 2000).

Die beiden zuletzt genannten Studien geben jedoch keine konkreten Hinweise auf einen möglichen Cut-off Wert der PSAV zur Detektion eines PCa's in der postoperativen Nachbeobachtungsphase nach einer TURP.

Auch die Studie von Alonso et al. kann für die postoperative PCa-Früherkennung nach einer TURP nur bedingt Erkenntnisse liefern, da in dem gesamten Patientenkollektiv nicht nur Patienten nach einer TURP enthalten sind, sondern sogar der mit 61,18% größere Anteil Patienten mit vorangegangener transvesikaler Enukleation sind (Rodriguez Alonso et al. 2008). Dadurch können sich die Ergebnisse der Studie nicht ohne Weiteres auf ein reines Patientenkollektiv von Patienten nach TURP übertragen lassen, da die offene transvesikale Prostataenukleation eher bei Patienten mit sehr stark

vergrößerter Prostata angewendet wird und - verglichen mit der TURP - ein anderes Operationsverfahren darstellt. Diese Aussage wird auch durch die Ergebnisse von Helfand et al. gestützt. Hierbei konnte im Vergleich zwischen offener Adenomenukleation und TURP ein deutlich höherer Abfall des PSA-Wertes in der Patientengruppe der Enukleation (im Mittel um 93% vs. 60%) gefunden werden (Helfand et al. 2009). Jedoch gibt auch diese Studie Hinweise darauf, dass die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit möglicherweise ein geeigneter Marker zur postoperativen Früherkennung von Patienten mit TURP oder transvesikaler Enukleation in der bisherigen Anamnese sein könnte (Rodriguez Alonso et al. 2008).

Bezüglich eines solchen Cut-off Wertes gibt es über die Studien von Helfand et al., Shingleton et al. und Rodriguez Alonso et al. hinaus aktuell keine Studien für Patienten nach einer TURP hinsichtlich der PSAV. Damit liefert deren Wert bislang keine sichere Indikation zur Prostatabiopsie bei diesen Patienten.

Aus diesem Grund untersucht diese Dissertation die dynamischen Änderungen des PSA-Wertes von Patienten nach TURP mit Hilfe der PSAV unter Verwendung der linearen Regression und bearbeitet die auf der folgenden Seite genannten Zielstellungen.

Ziele der Arbeit

1. Beantwortung der Frage, ob die mPSAV als Instrument zur postoperativen Früherkennung von Prostatakarzinomen geeignet ist
2. Definition eines Cut-off Wertes der mPSAV, für den die Summe aus Sensitivität und Spezifität maximal ist
3. Ermitteln des positiven (PPV) und negativen (NPV) prädiktiven Wertes für diesen Cut-off Wert
4. Analyse nach wie vielen Jahren ab dem Zeitpunkt der TURP in diesem Patientenkollektiv ein Prostatakarzinom auftrat
5. Untersuchung der Patienten mit Prostatakarzinom hinsichtlich ihres Gleason-Scores zur Einteilung in Risikogruppen

Methodik

Patienten

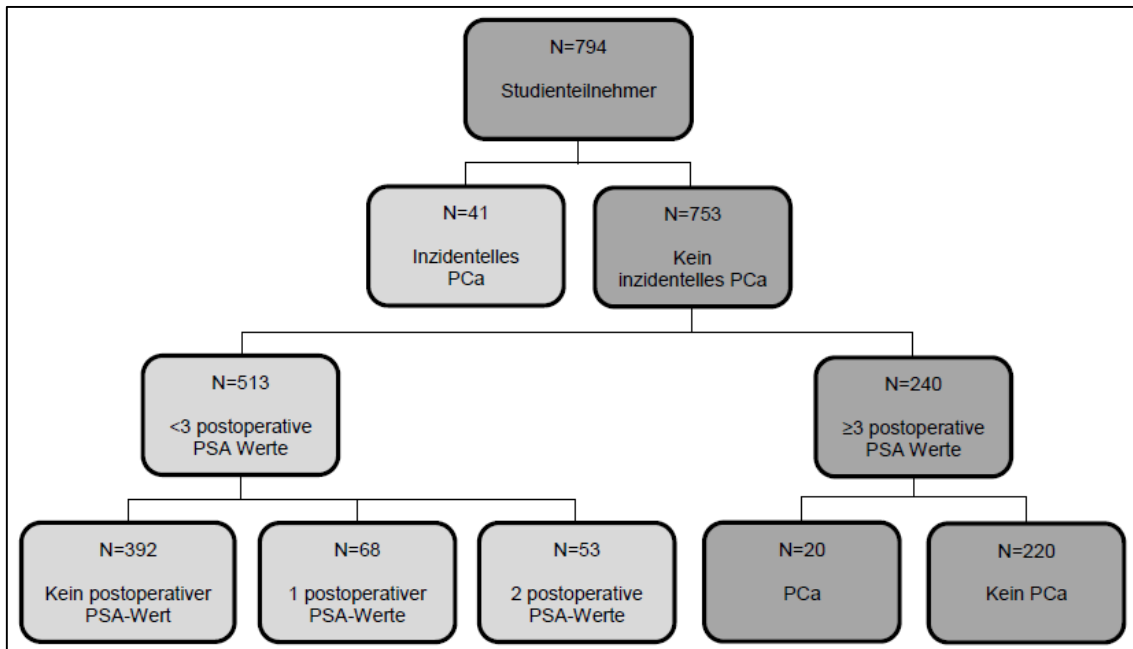


Abbildung 1: Flussdiagramm

Es wurden retrospektiv 794 männliche Patienten zwischen 55 und 80 Jahren, die sich zwischen 2002 und 2013 am Universitätsklinikum Jena einer TURP unterzogen haben, analysiert. Ausgeschlossen wurden hiervon 41 Patienten (5,2%), die inzidentelle Karzinome bei der histologischen Untersuchung des bei der TURP resezierten Gewebes aufwiesen. Von den verbleibenden Patienten wiesen 392, 68 und 53 keine, nur einen bzw. nur zwei postoperative PSA-Werte auf.

Als Mindeststandard für die Analyse wurden drei postoperative Werte definiert, da dies eine Voraussetzung für die statistische Genauigkeit der Berechnung der Anstiegsgeschwindigkeit mit dem Modell der linearen Regression ist, um etwaige Ausreißer besser ausgleichen zu können. Dies wurde von 240 Patienten erfüllt, die in der Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Jena bzw. bei niedergelassenen Urologen und Hausärzten betreut wurden.

Die Patienten erhielten eine postoperative Untersuchung und Therapie basierend auf den individuellen Standards der jeweiligen Ärzte. Die Dauer der Nachsorge betrug median 74,52 (Spannweite 142,20 - 13,44 = 128,76) Monate und beinhaltete im Median 6 PSA-Bestimmungen.

Von den 240 in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden folgende Daten erfasst: Datum der TURP, Alter bei TURP, reseziertes Gewicht, präoperative Prostatagröße via TRUS, präoperativer PSA-Wert, Medikation (insbesondere Finasterid, Dutasterid und Statine), der einweisende Urologe als potentiell weiter behandelnder Arzt, relevante Begleiterkrankungen (z.B. Nierenkarzinome, akuter Harnverhalt, Harnwegsinfektion zum Zeitpunkt der TURP bzw. der Blutentnahmen) sowie postoperative PSA Werte in ng/ml und dem Datum der Blutentnahme. Zudem wurden die Patientenakten retrospektiv hinsichtlich der Biopsie- und TURP-Indikationen untersucht, die zur Diagnose des PCa's geführt haben.

Bei Patienten, die mehrere TURP's erhalten haben, wurde nur der letzte Resektionstermin berücksichtigt und die Daten (insbesondere die postoperativen PSA-Werte) erst ab diesem Zeitpunkt in die Analyse einbezogen.

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in eine Gruppe, bei der im Rahmen der Vor- bzw. Nachsorge ein PCa entdeckt wurde (Gruppe 1) und eine ohne PCa (Gruppe 2) in der postoperativen Nachsorge.

Um herausfinden zu können, welche Patienten postoperativ ein PCa entwickelt haben, wurden zudem auch die Patientenakten der Klinik und Poliklinik für Urologie und Daten des Tumorzentrums des Universitätsklinikums diesbezüglich analysiert.

Bei Patienten, deren PSA-Werte aufgrund der dortigen medizinischen Betreuung von niedergelassenen Urologen abgefragt werden mussten, erfolgte vorab eine schriftliche Aufklärung über die Datenerhebung und den Zweck der Studie. Nur bei dokumentierter schriftlicher Einwilligung wurden die PSA-Werte abgefragt. Diese Vorgehensweise wurde von der Ethikkommission und der

Landesärztekammer Thüringen im Vorfeld, aufbauend auf einem positiven Votum der Ethikkommission am Universitätsklinikum Jena, genehmigt.

Die schriftliche Aufklärung und die Einwilligungserklärung sind exemplarisch im Anhang dargestellt.

Labormethoden

Die Werte des Gesamt-PSA wurden am Universitätsklinikum Jena mittels eines Sandwich Chemiluminescent Immunoassays (LIAISON® PSA, DiaSorin Deutschland GmbH, Dietzenbach) bestimmt. Die Serum-Proben wurden innerhalb von 3 Stunden nach Punktion analysiert oder bei -20°C bis zur Analyse gelagert. Die für die individuellen Fälle zur Bestimmung der PSAV notwendigen PSA-Werte basierten üblicherweise auf dem gleichen Verfahren.

Statistische Methoden

Für die statistischen Analysen wurde das Programm SPSS (Version 24) für Windows 8 benutzt.

Die PCa-Gruppe und die Gruppe ohne PCa wurden hinsichtlich Alter, präoperativer Prostatagröße, Resektionsgewicht bei der TURP sowie prä- und erstem postoperativen PSA-Wert verglichen. Hierzu erfolgte die Bestimmung der Mediane und der zugehörigen Spannweiten.

Darüber hinaus wurde für den Gruppenvergleich bezüglich dieser intervallskalierten Daten der Wilcoxon-Mann-Whitney Test verwendet, da die Daten nach einer Vorabanalyse als nicht normalverteilt angenommen wurden.

Patienten mit PCa wurden mit Hilfe des D'Amico Risk Scores klassifiziert.

Für die Bestimmung der gruppenspezifischen Überlebenszeit wurde eine Kaplan-Meier Analyse verwendet. Hierfür wurde der Tag der Erstdiagnose des Karzinoms als Auftreten eines Ereignisses und für Patienten ohne diese Diagnose der Tag der letzten PSA-Bestimmung als zensierte Beobachtung

genutzt werden. Der Termin der letzten PSA-Bestimmung war bei den Patienten ohne PCa unseres Patientenkollektivs gleichzeitig der letzte Untersuchungstermin hinsichtlich Harnblasenentleerungsstörungen bzw. der urologischen Kontrollen in dem Beobachtungszeitraum. Die Überlebenszeit wurde beginnend mit dem Tag der TURP bestimmt.

Für die grundlegende Analyse ob die PSAV ein geeigneter Marker für die Früherkennung eines PCa's nach TURP sein könnte, erfolgte die Bestimmung der durchschnittlichen mPSAV für jeden Patienten mit mindestens drei postoperativen PSA-Werten mittels linearer Regression (Zeit vs. postoperative PSA-Werte). Die Steigung der Regressionsgeraden wurde hierbei als durchschnittliche mPSAV genutzt. Dies veranschaulicht Abbildung 2 für hypothetische PSA-Werte eines Patienten ohne PCa.

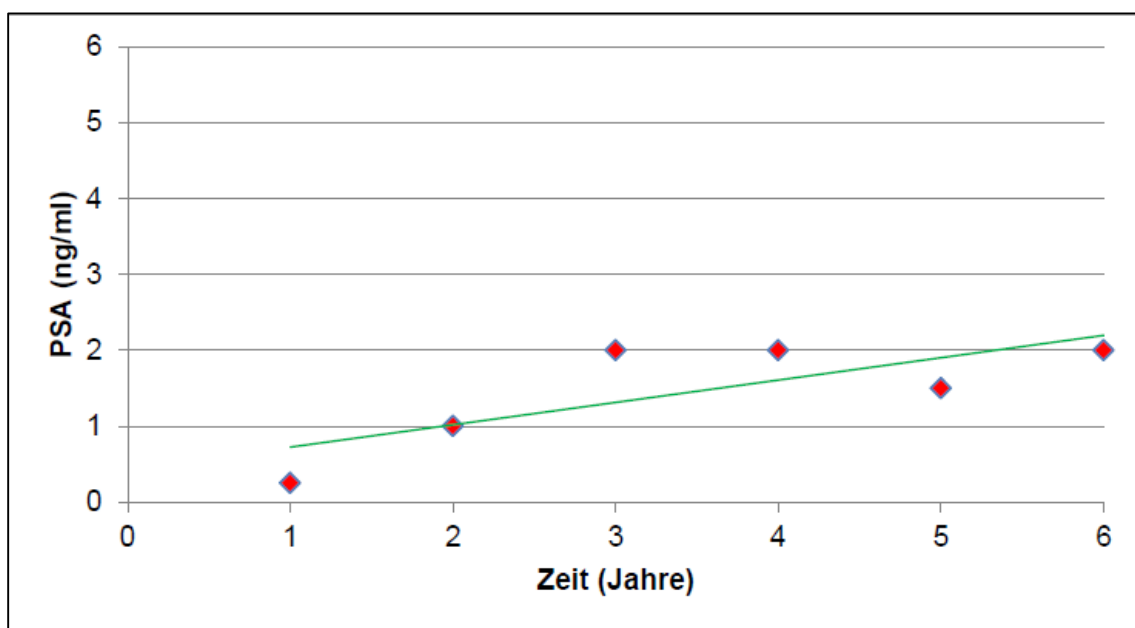


Abbildung 2: Beispiel für die Ermittlung der mPSAV bei einem fiktiven Patienten im postoperativen Beobachtungszeitraum

In der Gruppe der Karzinom-Patienten wurden nur diejenigen postoperativen PSA-Werte berücksichtigt, die vor der Diagnose des Karzinoms bestimmt wurden. In Abbildung 3 ist dies exemplarisch grafisch dargestellt. Hierbei wurde als Beispiel eine Erstdiagnose eines PCa's im vierten postoperativen Jahr (schwarzer Strich) angenommen, wodurch die für die Berechnung der Steigung der Regressionsgeraden benötigten PSA-Werte nur bis zu diesem Zeitpunkt in die Betrachtung einfließt.

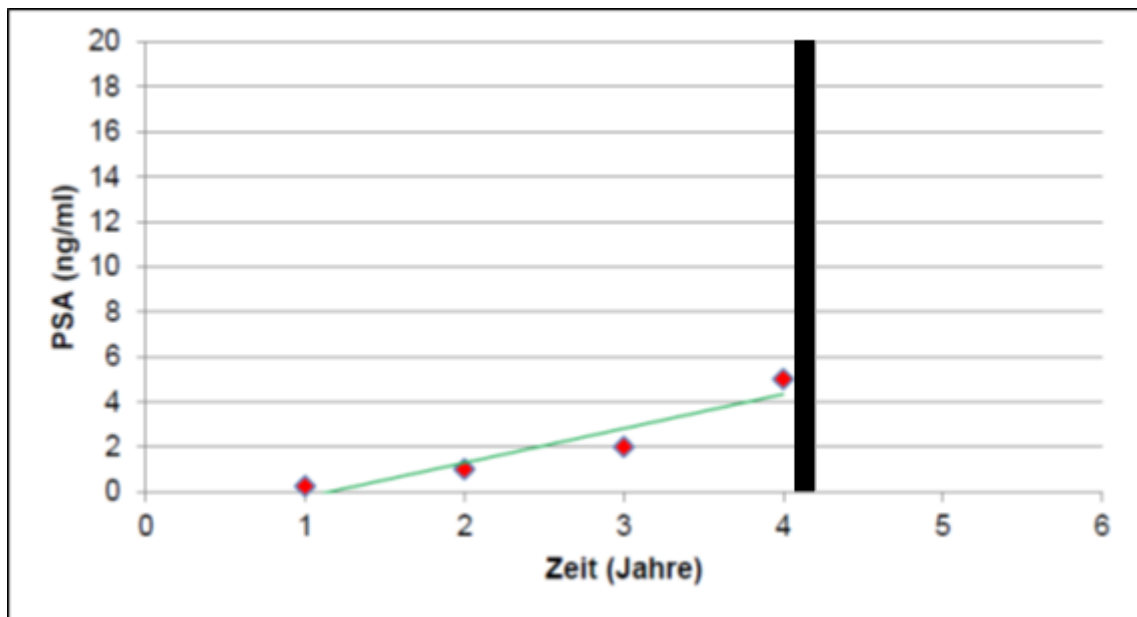


Abbildung 3: Beispiel für die Ermittlung der mPSAV bei einem fiktiven Patienten mit PCa

Basierend auf diesen Anstiegsgeschwindigkeiten wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt.

Dies beinhaltete insbesondere die Bestimmung von Cut-off Werten unter Berücksichtigung verschiedenen Optimierungskriterien (wie z.B. maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität) und darauf aufbauender Ermittlung der Sensitivität und Spezifität.

Darüber hinaus wurde eine Kreuztabellen-Analyse mit dem Cut-off Wert der mPSAV mit der höchsten Summe aus Sensitivität und Spezifität als Test-Variable und dem Ergebnis der histologischen Untersuchung als wahrer Zustand durchgeführt, um den PPV und den NPV ermitteln zu können.

Ergebnisse

Analyse des gesamten Patientenkollektivs

Das mediane Alter des gesamten Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Resektion war 67,3 (Spannweite von 55,0 bis 79,9; Mittelwert 67,3) Jahre, die mediane präoperative Prostatagröße gemessen via TRUS 32,0 (Spannweite von 6,0 bis 78,0; Mittelwert 34,6) ml und das mediane resezierte Gewicht 17,0 (Spannweite von 2,0 bis 90,0; Mittelwert 19,6) g. Der mediane präoperative PSA-Wert betrug 2,45 (Spannweite von 0,2 bis 29,1; Mittelwert 3,8) ng/ml.

Die mediane Nachsorgezeit betrug 74,5 (Spannweite von 13,4 bis 142,2; Mittelwert 76,9) Monaten. Innerhalb der gesamten postoperativen Zeitspanne wurde bei 20 Patienten ein PCa (Gruppe 1) diagnostiziert. Dies entspricht unter Verwendung der medianen Nachsorgezeit einer Jahresinzidenz von 1,3% für PCa's nach einer TURP. Die mediane Nachsorgezeit der Patienten mit PCa war 65,9 (Spannweite von 13,4 bis 116,6; Mittelwert 64,7) Monate. Bei den verbleibenden 220 Patienten konnte bis zum Ende der Nachsorgezeit kein Prostatakrebs nachgewiesen werden. Diese Patienten hatten eine mediane postoperative Beobachtungszeit von 74,52 (Spannweite von 24,0 bis 142,2; Mittelwert 78,1) Monaten.

Vergleich der beiden Gruppen

Die Patienten in den Gruppen 1 und 2 wiesen hinsichtlich Alter, präoperativer Prostatagröße und reseziertem Gewicht keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Trotzdem ließ sich bei der Karzinomgruppe (Gruppe 1) im Vergleich zu Gruppe 2 ein Trend zu einem höheren präoperativen PSA erkennen ($p=0,09$). Die ersten postoperativen PSA-Werte nach der TURP waren statistisch signifikant höher in Gruppe 1 (2,6 ng/ml vs. 0,72 ng/ml; $p<0,001$).

	Gruppe 1 (PCa)	Gruppe 2 (kein Pca)	p-Wert
Medianes Alter (Jahre)	66.9	67.3	0.826
Medianes präoperatives Prostatavolumen (ml)	32.0	32.0	0.865
Medianes reseziertes Gewicht (g)	16.0	18.0	0.604
Medianer präoperativer PSA-Wert (ng/ml)	3.24	2.36	0.088
Medianer erster postoperativer PSA-Wert (ng/ml)	2.55	0.72	<0.001

Tabelle 2: Statistischer Vergleich der beiden Gruppen (PCa vs. kein PCa)

Um diesen postoperativen Unterschied zwischen den Gruppen genauer zu veranschaulichen, ist nachfolgend ein Streudiagramm dargestellt, dass die Verteilung des ersten postoperativen PSA-Wertes in Relation zur Zeitdauer von der TURP bis zur Blutentnahme beinhaltet.

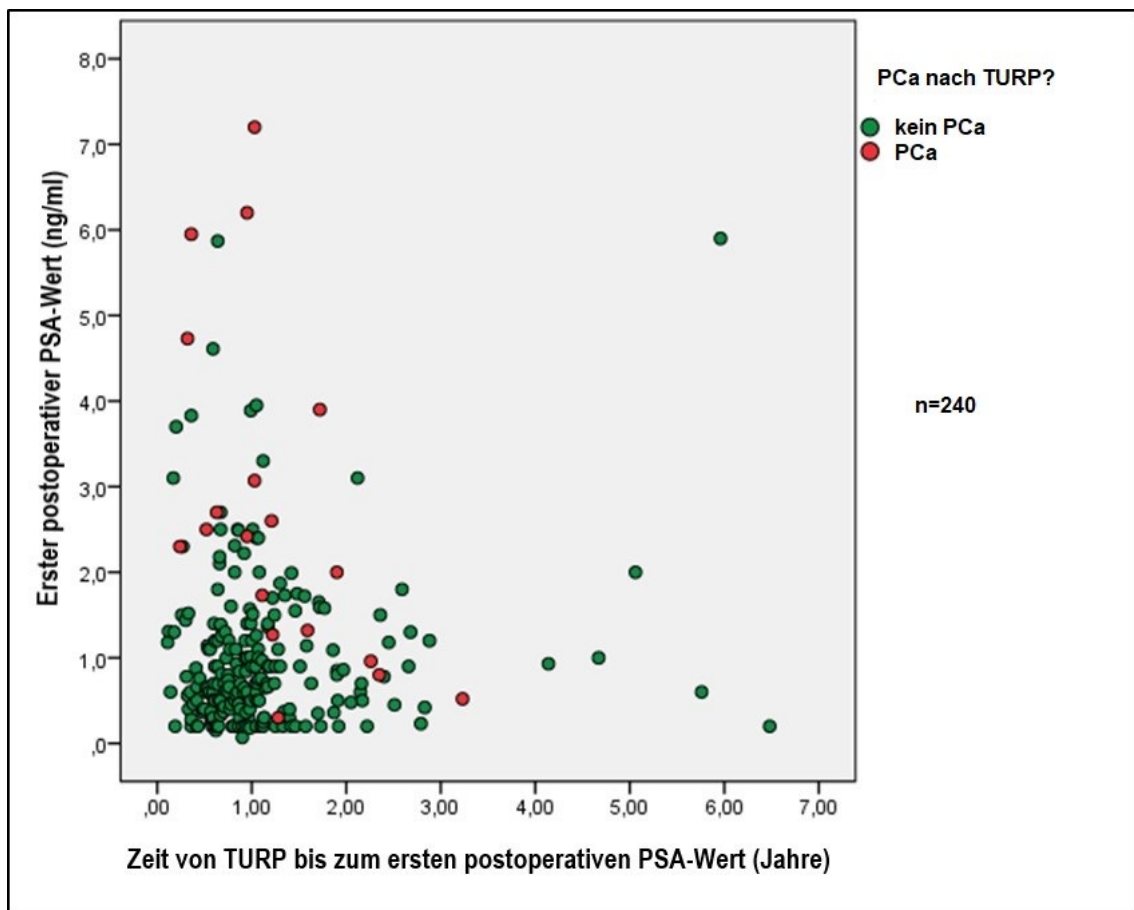


Abbildung 4: Gegenüberstellung des ersten postoperativen PSA-Wertes und dem Zeitpunkt dessen Erfassung

Darüber hinaus lässt sich daraus ableiten, dass die überwiegende Mehrheit aller Patienten innerhalb eines Jahres nach TURP bei einem Urologen bzw.

einem Hausarzt bezüglich einer Kontrolle ihres urologischen Status vorstellig wurden. Zudem wird ersichtlich, dass der Großteil der Patienten insgesamt (96,3%) und auch der Patienten mit PCa (75%) einen ersten postoperativen PSA-Wert unter 4 ng/ml aufweist.

Abbildung 5 stellt die Verteilung der mPSAV für die Gruppe mit PCa und die Gruppe ohne PCa gegenüber. Es lässt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen erkennen, was auf die Eignung der mPSAV als postoperatives Früherkennungs-Instrument nach TURP hindeutet.

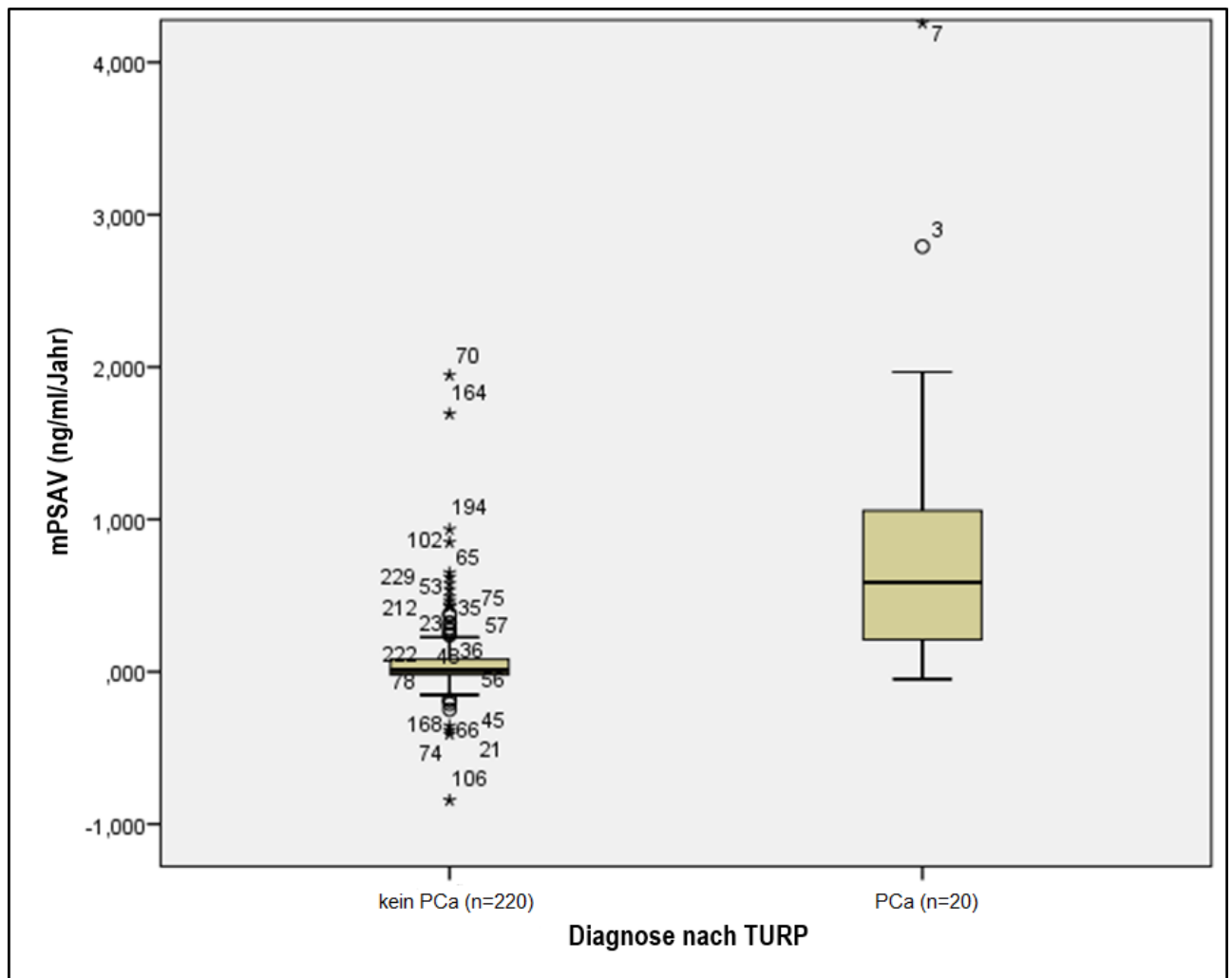


Abbildung 5: Boxplot mPSAV (PCa vs. kein PCa)

Kaplan-Meier Analyse

Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier Kurve, aus welcher die zu erwartende Wahrscheinlichkeit, nach einer TURP nicht an einem PCa zu erkranken, entnommen werden kann.

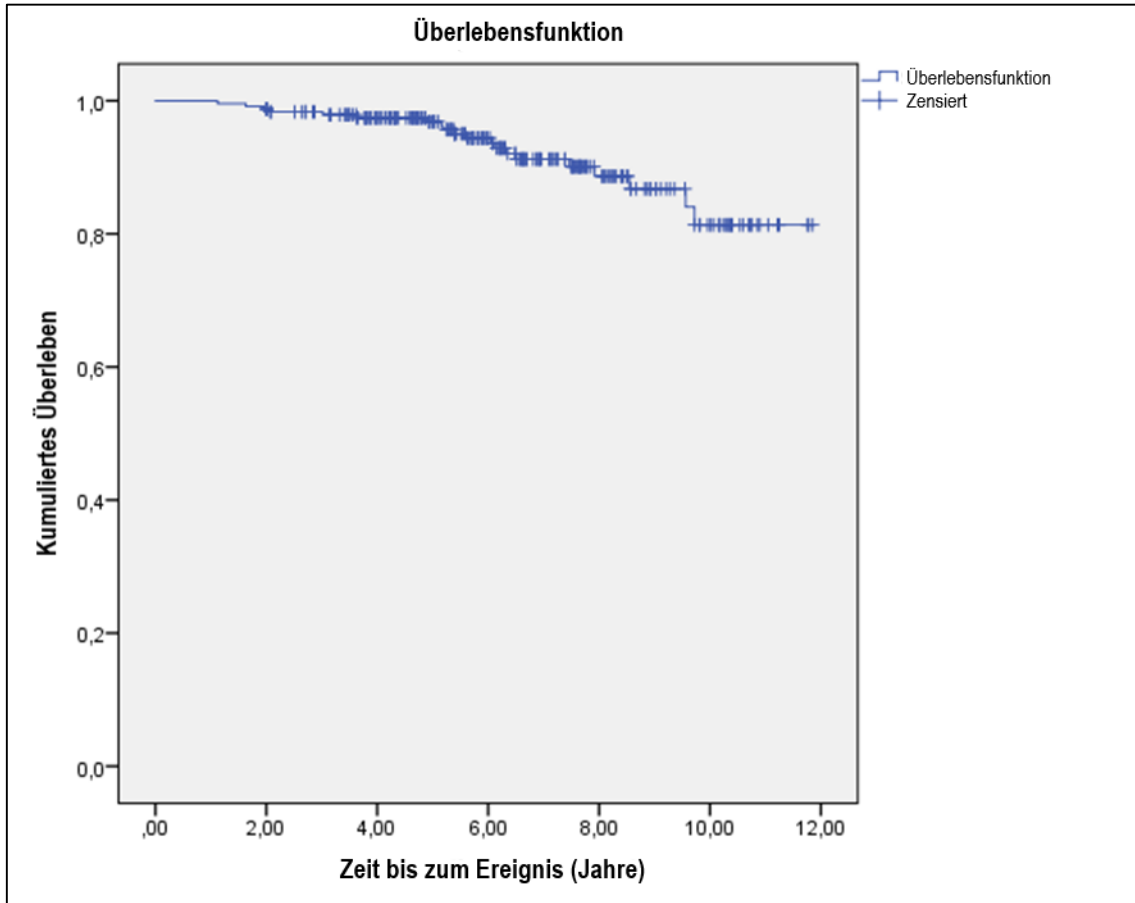


Abbildung 6: Kaplan-Meier Analyse der ereignisfreien Überlebenszeit der Patienten nach TURP

Prostatakrebs wurde bei sieben der 20 PCa-Patienten innerhalb einer Nachsorgezeit von fünf Jahren diagnostiziert, wohingegen die verbleibenden 13 Diagnosen in der Folgezeit gestellt wurden.

Die absolute Anzahl der PCa-Diagnosen und die dazugehörigen Inzidenzen in Relation zur postoperativen Nachsorgezeit werden in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

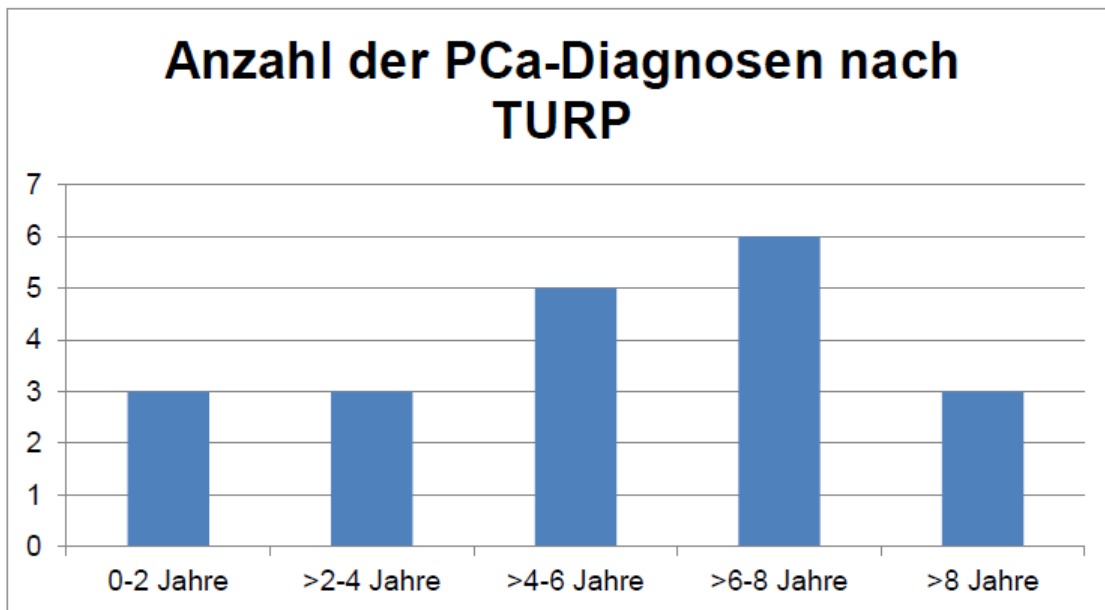


Abbildung 7: Absolute Anzahl an PCa-Diagnosen nach TURP in Abhängigkeit von der Zeit

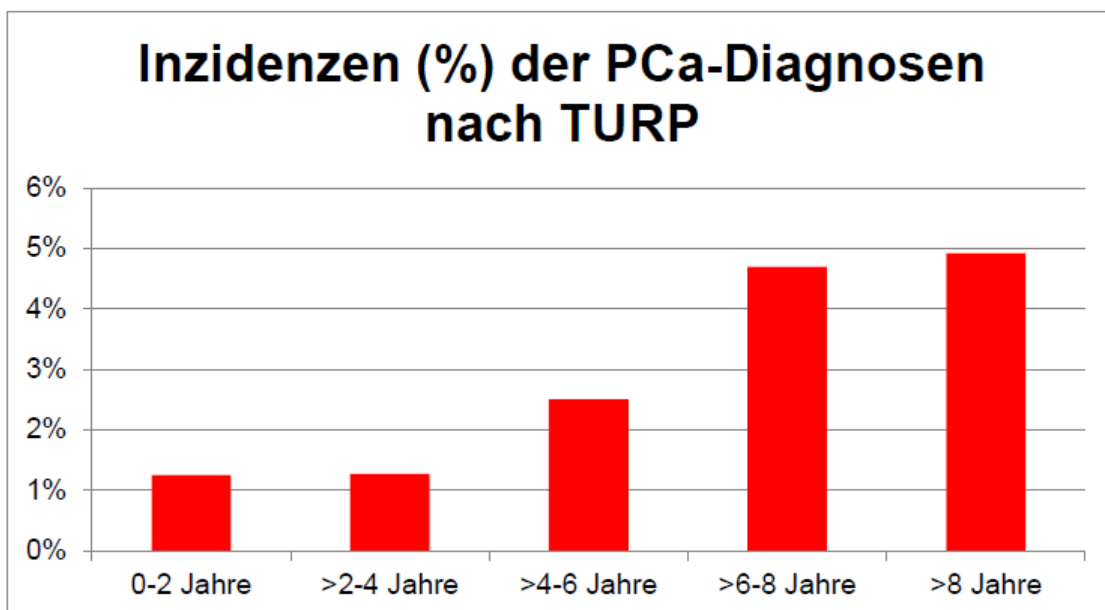


Abbildung 8: Inzidenzen der PCa-Diagnosen nach TURP

Gleason-Score

Von den Patienten mit Prostatakrebs hatten vier Patienten einen Gleason-Score von 6, 13 einen Gleason-Score von 7 und drei Patienten einen Gleason-Score von 8-10.

D'Amico Risk Score

Die Verteilung der Risiken anhand des D'Amico Risk Scores zeigt eine absolute Anzahl von vier Patienten mit Niedrig-, zehn Patienten mit Mittel- und sechs Patienten mit Hochrisiko-Karzinomen.

Biopsie-Indikationen

Die Biopsie-Indikationen werden in Abbildung 9 dargestellt. 68,4% der Patienten wurden durch eine Biopsie aufgrund eines PSA-Anstiegs und/oder Tastbefunden diagnostiziert. Dahingegen wurden 31,6% als inzidentelle PCa's bei einer weiteren TURP im postoperativen Zeitraum in der histopathologischen Untersuchung des resezierten Gewebes entdeckt. Bei einem Patienten konnte aufgrund einer nicht erteilten schriftlichen Genehmigung die Biopsie-Indikation nicht von dem niedergelassenen Urologen abgefragt werden.

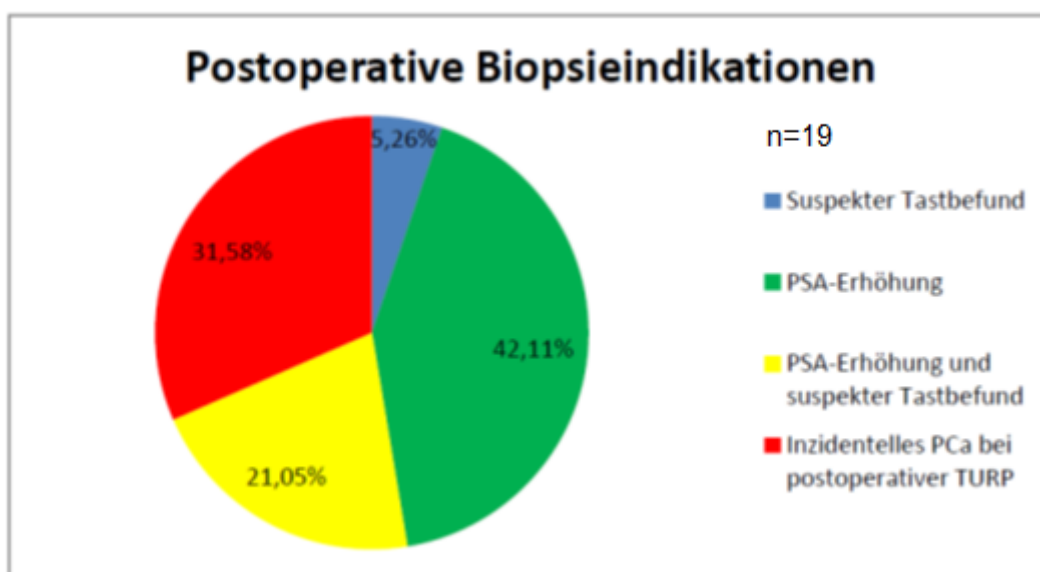


Abbildung 9: Biopsie-Indikationen (n=19)

PSA-Anstiegsgeschwindigkeiten

Die mPSAV's betragen median 0,59 ng/ml/Jahr für Gruppe 1 und 0,01 ng/ml/Jahr für Gruppe 2 ($p < 0,001$).

ROC-Kurve

Abbildung 10 zeigt die ROC-Kurve mit einer AUC von 0,87 ($p < 0,001$).

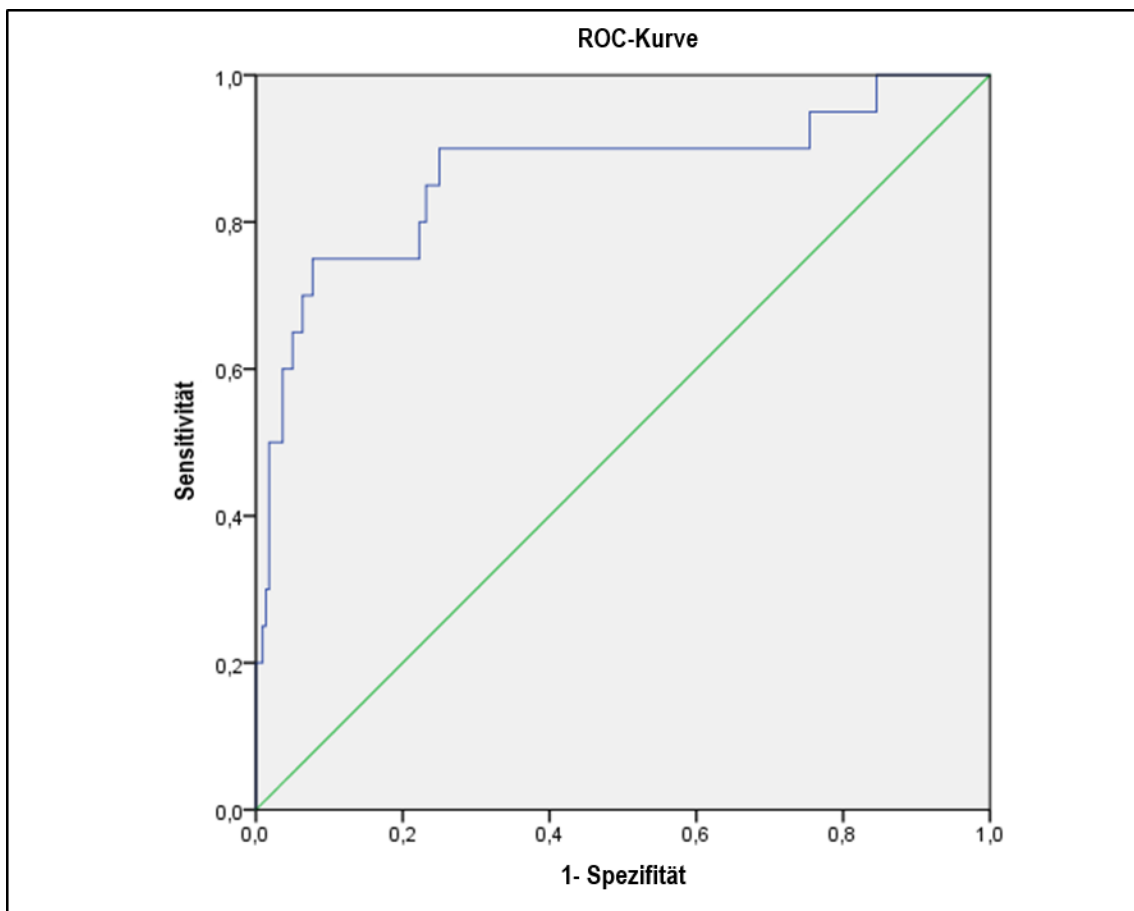


Abbildung 10: ROC-Kurve für die mPSAV

Cut-off Werte der mPSAV

Bei der Analyse möglicher Cut-off Werte der mPSAV konnte ein Maximum der Summe aus Sensitivität und Spezifität bei einer mPSAV von 0,318 ng/ml/Jahr (Sensitivität = 0,75; Spezifität 0,92) bestimmt werden. Alle weiteren Ausführungen werden mit diesem Wert der mPSAV durchgeführt. Weitere Cut-off Werte mit hoher Summe aus Sensitivität und Spezifität fanden sich bei 0,302 ng/ml/Jahr (Sensitivität = 0,75; Spezifität 0,92) und 0,279 ng/ml/Jahr (Sensitivität = 0,75; Spezifität 0,91).

Positiver und negativer prädiktiver Wert

Unter der Annahme der Prätestwahrscheinlichkeit von 8,33% (20/240) errechnet sich aus der in Tabelle 3 dargestellten Kreuztabelle ein PPV von 0,47 und ein NPV von 0,98 für den Cut-off Wert von 0,32 ng/ml/Jahr.

	PCa nach TURP?		Summe
	PCa	kein PCa	
Erkannte PCa's bei einer PSAV >0.32 ng/ml/Jahr	15	17	33
	5	203	207
Summe	20	220	240

Tabelle 3: Kreuztabelle für den Cut-off Wert von 0,32 ng/ml/Jahr

Diskussion

Die auf die Verwendung des PSA-Wertes basierende Früherkennung von PCa's ist eine häufige Aufgabe im urologischen Arbeitsalltag. Jedoch lassen sich absolute PSA-Werte bei Patienten nach vorangegangener TURP durch die Resektion des Prostatagewebes nicht mehr anwenden. Zudem ist zu vermuten, dass die DRU eine geringere Aussagekraft bezüglich des Vorliegens eines PCA's besitzt (Kanno et al. 2006). Daher stellt sich diese Arbeit die Frage, ob die PSAV bei diesen Patienten mit dem Vorliegen eines PCA's korreliert und damit die postoperative urologische Nachbetreuung verbessert werden kann.

Nachfolgend sollen die Ergebnisse mit der Literatur verglichen und diskutiert werden. Zudem soll auch diskutiert werden, inwiefern die Methodik und das Studiendesign optimal zur Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit geeignet sind. Abschließend erfolgt eine Darstellung, inwiefern die postoperative Früherkennungsuntersuchung hinsichtlich eines PCa's von den Ergebnissen dieser Arbeit profitieren kann.

Kritische Interpretation der Ergebnisse anhand der Literatur

Es konnte trotz der hohen klinischen Relevanz hinsichtlich der jährlich durchgeführten Operationsanzahl von ca. 60.000 TURP's in Deutschland (Höfner et al. 2007) in der Literatur kein Nachweis dafür gefunden werden, dass ein spezifischer Cut-off Wert der PSAV mit der Anwesenheit eines PCa's bei einem Patienten mit vorangegangener TURP korreliert.

Aus diesem Grund untersucht diese Studie, ob die mPSAV ein geeigneter Marker ist, um diese klinisch relevanten Tumore möglichst früh erkennen zu können, damit ein eventuell vorliegendes PCa möglichst kurativ therapiert werden kann.

Im Vergleich zu anderen Studien, die zwar ebenfalls die Verläufe der PSA-Werte bei Patienten nach TURP untersucht, jedoch ein anderes Studiendesign verwendet haben, hat die vorliegende Studie eine längere postoperative Observationszeit (2002-2015). Dadurch wird es ermöglicht, die Langzeit-

Veränderungen des PSA-Wertes für Patienten mit postoperativ entwickeltem PCa im Vergleich zu Patienten mit lediglich benigner Prostatahyperplasie analysieren zu können. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da das Patientenkollektiv (mittleres Patientenalter dieser Studie = 67,3 Jahre) anhand der Daten der Sterbetafeln 2012/2014 des Statistischen Bundesamtes durchschnittlich noch über eine Lebensdauer von 15,4 Jahren verfügt [3].

Aktuell ist die der Dissertation zugrunde liegende Studie die größte und in Bezug auf die postoperative Nachbeobachtungsdauer längste Studie, die die Anstiegsgeschwindigkeit der PSA-Werte von Patienten mit vorheriger TURP untersucht.

Trotz der bereits dargestellten hohen klinischen Bedeutung konnten zudem in der Literatur nur wenig Anhalte dafür gefunden werden, wie der PSA-Wert und seine Derivate (z.B. freies PSA) bzw. die PSAV in der postoperativen Früherkennung bei Patienten nach TURP zu interpretieren sind. Der erste postoperative PSA-Wert war, wie bereits dargestellt, signifikant höher in der PCa-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne PCa. Diese Beobachtung korreliert auch mit den Ergebnissen der Studie von Helfand et al., welche einen signifikant höheren postoperativen PSA-Wert bei Patienten mit inzidentellem PCa im Vergleich zu Patienten mit BPH nach TURP oder offener Adenomenukleation zeigen konnten (Helfand et al. 2009). Patienten mit inzidentellem PCa bei der TURP wurden jedoch bei Helfand et al. nicht, wie in der hier vorliegenden Dissertation, aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, sofern sie sich zusammen mit ihrem behandelnden Urologen als Behandlungsoption für eine Watchful Waiting Strategie entschieden hatten, sondern weiterhin analysiert. Diese Patienten untersuchten Helfand et al. hinsichtlich der Dynamik des PSA-Wertes und verglichen diese mit Patienten ohne inzidentelles PCa bei der TURP. Hierbei konnten sie einen signifikanten Unterschied der durchschnittlichen PSAV von 0,38 ng/ml/Jahr in der PCa-Gruppe vs. 0,06 ng/ml/Jahr in der Gruppe ohne PCa aufzeigen (Helfand et al. 2009). Jedoch sind diese Ergebnisse nur bedingt für die postoperative Früherkennung nach einer TURP übertragbar. Dies liegt einerseits an der Patientenstruktur in der Gruppe der inzidentellen PCa's. Ohne Ausschluss der Patienten mit anderweitiger Behandlung hatten fünf Patienten einen Gleason-

Score von 7, 17 Patienten einen Gleason-Score von 6 sowie acht Patienten einen Gleason-Score von ≤ 5 (Helfand et al. 2009). Leider geben Helfand et al. hierbei nicht an, welche von den 17 Patienten mit ihren jeweiligen Gleason-Scores aus der Betrachtung ausgeschlossen wurden (Helfand et al. 2009). Jedoch ist zu vermuten, dass dies eher die Patienten mit Gleason 7 und 6 betrifft. Dieser Ausschluss birgt das Problem, dass Patienten mit mittlerem Risikoprofil hinsichtlich des PCa's eher nicht betrachtet wurden. Ziel einer postoperativen Nachsorge nach TURP sollte jedoch sein, vor allem PCa's mit mittlerem bzw. hohem Risiko möglichst früh zu erkennen, um diese Patienten möglichst noch einer kurativen Behandlung zuführen zu können.

Zusammenfassend lässt sich zu dieser Studie von Helfand et al. sagen, dass bei ihr ein anderes Kollektiv (inzidentelle PCa's) untersucht wurde, dass sich darüber hinaus durch eine weitere Selektion der PCa's von der hier vorliegenden Dissertation unterscheidet. Allerdings kann aufgrund des im gleichnamigen Abschnitt diskutierten verification bias nicht ausgeschlossen werden, dass in der hier vorliegenden Studie ebenfalls bei Teilen des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der TURP ein PCa bestand. Daher stützen Helfand et al. zwar die These der Anwendbarkeit der PSAV nach einer TURP und der mittlere Wert der PSAV bestätigt durchaus den hier gefundenen Cut-off Wert der mPSAV, jedoch kann die postoperative Früherkennung nach einer TURP nur bedingt von ihren Ergebnissen profitieren.

Rodriguez Alonso et al. konnten bei der Untersuchung ihres Patientenkollektivs aus 66 Patienten nach TURP und 104 Patienten nach einer transvesikalen Enukleation eine AUC der ROC-Kurve von 0,832 und einen Cut-off Wert der PSAV mit maximaler Sensitivität von 1 ng/ml/Jahr für das Vorliegen eines PCa's finden (Rodriguez Alonso et al. 2008). Verglichen mit den Ergebnissen der der Dissertation zugrunde liegenden Daten findet sich für die PSAV eine ähnlich hohe AUC unter der ROC-Kurve (0,87 vs. 0,83), jedoch ein deutlicher Unterschied hinsichtlich des beschriebenen optimalen Cut-off Wertes (0,32 ng/ml/Jahr vs. 1 ng/ml/Jahr).

Dieser Unterschied könnte sich dadurch erklären lassen, dass Rodriguez Alonso et al. kein reines Patientenkollektiv aus Patienten nach TURP sondern

einen größeren Anteil von Patienten mit transvesikaler Enukleation untersucht haben (Rodriguez Alonso et al. 2008). Diese Erklärung ist auch der Grund, weswegen die Ergebnisse von Rodriguez Alonso et al. in der postoperativen Früherkennung nach TURP nicht ohne Weiteres Verwendung finden können.

Dies zeigt sich insbesondere auch bei einem Vergleich der beiden Cut-off Werte am Beispiel der in Jena transurethral resezierten Patienten, die in der postoperativen Nachbeobachtungszeit ein PCa entwickelt haben (siehe Tabelle 4). Hieraus wird ersichtlich, dass statt 15 von 20 (75%) nur 5 von 20 (25%) der an Prostatakrebs erkrankten Patienten durch die Untersuchung mit dem von Rodriguez Alonso et al. vorgeschlagenen Cut-off Wertes von 1 ng/ml/Jahr als kranke Patienten hätten erkannt werden können und sich damit eine deutlich niedrige Sensitivität ergeben würde

Vergleich der Erkennung von PCa's durch die Verwendung von PSAV Cut-off Werten <small>(grün: histologisches Ergebnis = Testergebnis durch Verwendung der PSAV; rot: histologisches Ergebnis und Testergebnis durch Verwendung der PSAV unterscheiden sich)</small>			
Histologisches Ergebnis	mPSAV (ng/ml/Jahr)	Testergebnis bei Verwendung des PSAV Cut-off Wertes von 1 ng/ml/Jahr (Rodriguez Alonso et al.)	Testergebnis bei Verwendung des mPSAV Cut-off Wertes von 0,32 ng/ml/Jahr
PCa	-0,02	no PCa	no PCa
PCa	-0,05	no PCa	no PCa
PCa	0,08	no PCa	no PCa
PCa	0,10	no PCa	no PCa
PCa	0,10	no PCa	no PCa
PCa	0,32	no PCa	PCa
PCa	0,39	no PCa	PCa
PCa	0,43	no PCa	PCa
PCa	0,51	no PCa	PCa
PCa	0,52	no PCa	PCa
PCa	0,65	no PCa	PCa
PCa	0,68	no PCa	PCa
PCa	0,69	no PCa	PCa
PCa	0,72	no PCa	PCa
PCa	0,92	no PCa	PCa
PCa	1,19	PCa	PCa
PCa	1,97	PCa	PCa
PCa	2,79	PCa	PCa
PCa	4,26	PCa	PCa
PCa	46,83	PCa	PCa
Summe entdeckter Pca's		5	15
Summe nicht entdeckter Pca's		15	5

Tabelle 4: Vergleich der Detektionsraten der Cut-off Werte der PSAV von 1 ng/ml/Jahr (Rodriguez Alonso et al. 2008) und der mPSAV von 0,32 ng/ml/Jahr mit dem histologischen Ergebnis der Biopsie oder TURP am Beispiel der PCa-Patienten dieser Studie

Shingleton et al. untersuchten bei ihrer Studie die Veränderung des PSA-Wertes innerhalb von zwei Jahren nach einer TURP, Laser-Resektion bzw. Elektrovaporisation (Shingleton et al. 2000). Bei dieser Studie lag der Fokus nicht wie hier in der Dissertation auf der Anwendbarkeit der mPSAV bzw. Definition eines Cut-off Wertes für die postoperative Früherkennung, sondern auf der Definition der Höhe eines postoperativen PSA-Wertes bzw. eines prozentuellen Abfalls des PSA-Wertes nach einer TURP, welcher als unverdächtig hinsichtlich des Vorliegens eines PCa's angesehen werden kann (Shingleton et al. 2000). Die Autoren konnten herausfinden, dass bei allen ihren Patienten nach TURP die durchschnittliche PSAV -0,6 ng/ml/Jahr zwei Jahre nach der Operation beträgt (Shingleton et al. 2000). Im Gegensatz dazu beträgt die mediane PSA-Anstiegsgeschwindigkeit in der der Dissertation zugrunde liegenden Studie 0,59 ng/ml/Jahr für Gruppe 1 und 0,01 ng/ml/Jahr für Gruppe 2 ($p < 0,001$). Mögliche Erklärungen für diesen Unterschied in den Ergebnissen wären zum einen die Differenz in der medianen Dauer der postoperativen Nachbeobachtungszeit (6,2 vs. 2,0 Jahre) und der höhere Anteil der PCa-Diagnosen in dieser Dissertation (8,3% vs. 4%) (Shingleton et al. 2000). Diese Annahme wird durch die statistische Verteilung der Anzahl der PCa-Diagnosen über die Jahre unterstützt, die den Schluss zulässt, dass die Mehrheit der Patienten mit PCa ihre Diagnose nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren erhält. Daher ist zusammenfassend festzustellen, dass Shingleton et al. zwar die postoperative PSA-Entwicklung nach TURP untersucht haben, jedoch eine andere Methodik verwendet und eine andere Zielstellung verfolgt haben, sodass sich die Ergebnisse nur sehr bedingt vergleichen lassen. Zudem lässt der kurze Nachbeobachtungszeitraum keine Schlüsse über die Langzeitveränderungen des PSA-Wertes nach TURP zu, welche die vordergründige Zielstellung dieser Dissertation darstellen.

Ørsted et al. zeigten, dass eine PSAV $> 0,35$ ng/ml/Jahr bei Patienten mit einem Alter zwischen 30 und 80 Jahren mit einem auf lange Sicht hin erhöhten Risiko für ein PCa und PCa-assoziierten Tod korreliert (Ørsted et al. 2013). Die American Urological Association (AUA) schlägt zudem einen Cut-off Wert von 0,35 ng/ml/Jahr für PSA-Werte < 4 ng/ml vor (Amiel et al. 2016). Diese Studienergebnisse unterstreichen die Ergebnisse der Dissertation.

In der vorliegenden Studie hatten, in Bezug auf den Gleason-Score, 80% der PCa-Patienten klinisch relevante Karzinome, d.h. mindestens einen Gleason-Score von 7. Diese Verteilung zugunsten der Mittel- und Hochrisiko-Karzinome unterscheidet sich zur Screening-Population der ERSPC-Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass die Patienten in der Screening-Runde zu 70% ein Niedrigrisiko- und nur zu 6% ein Hochrisiko-Karzinom aufwiesen (Draisma et al. 2006). Dies könnte zu der Annahme führen, dass bei Patienten mit vorangegangener TURP mehr Mittel- und Hochrisiko-Karzinome in Erscheinung treten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug in der der Dissertation zugrunde liegenden Studie 6,2 Jahre und die mediane Dauer bis zur Diagnose eines PCa's mit Gleason 6 7,7 Jahre im Vergleich zu 5,3 Jahren für PCa's mit Gleason 7-9. Dies lässt daher eher den Schluss zu, dass durch die längere postoperative Nachbeobachtungszeit in der vorliegenden Studie sich das Verhältnis der Niedrig- zu den Mittel- und Hochrisikokarzinomen zugunsten der PCa's mit niedrigerem Risikoprofil verschoben hätte. Hiermit könnte man diesen Unterschied erklären.

Darüber hinaus wurden in der ERSPC-Studie zwei Screening-Runden 1 bzw. 4 Jahre nach der ersten Untersuchungsrunde durchgeführt (Draisma et al. 2006). Daraus kann man schließen, dass sich die beiden Studien aufgrund der unterschiedlich langen Nachbeobachtungsdauer nur eingeschränkt vergleichen lassen.

Verification bias

Ein Ziel war es, den in der Literatur vorkommenden "verification bias" (Begg und Greenes 1983) zu vermeiden. Dieser gilt als ein besonders schwerwiegender Fehler im Studiendesign.

Um diesen möglichst gering zu halten, verblieben nur Patienten in der Studie, die sich einer transurethralen Resektion mit anschließender negativer histologischer Untersuchung hinsichtlich eines PCa's unterzogen haben. Andererseits wäre der Fehler gemacht worden, dass Patienten, die z.B. mittels Laserablation behandelt wurden, womit keine Möglichkeit einer histologischen

Untersuchung des resezierten Gewebes bestand, als Patienten ohne PCa in die Studie eingeschlossen worden wären.

Dies ist jedoch nur dann für die sich in der Transitionalzone befindenden PCa's eine richtige Schlussfolgerung, wenn die Resektion bspw. mittels TURP oder transvesikaler Enukleation erfolgt ist, da das Resektat bei diesen Operationen vom Pathologen beurteilt werden kann.

Jedoch hat eine Studie, die die lokale Verteilung des Prostatakrebses untersucht hat, zeigen können, dass sich davon nur 24% in der Transitionalzone befanden, welche teilweise bei der TURP reseziert wird, wohingegen 68% in der peripheren Zone gefunden wurden (McNeal et al. 1988).

Zudem lässt der signifikant höhere erste postoperative PSA-Wert in der PCa-Gruppe die Frage aufkommen, ob bei Patienten mit später diagnostiziertem Prostatakrebs in der PCa-Gruppe bereits zum Zeitpunkt der TURP das PCA vorhanden war und damit ein „verification bias“ vorliegt. Dies lässt sich im Nachhinein nicht beweisen, bestärkt jedoch den Verdacht auf das Vorliegen dieses systematischen Fehlers.

Den Argumenten entgegenzuhalten ist jedoch, dass jeder Patient, der sich am Universitätsklinikum Jena einer TURP unterziehen muss, eine digital rektale Untersuchung erhält, die einen hohen negativen prädiktiven Wert von 0,99 besitzt (Hoogendam et al. 1999). Dieser hohe negative prädiktive Wert bei der hier zitierten Meta-Analyse gilt jedoch nur mit Einschränkungen, da die Endpunkte der inkludierten Studien hinsichtlich des Ausschlusses des Vorliegens eines PCA's nicht zwingend eine negative Biopsie, sondern z.B. auch einen unauffälligen PSA-Wert vorausgesetzt haben. Daher liegt der tatsächliche negative prädiktive Wert vermutlich niedriger.

Eine Möglichkeit, den „verification bias“ zu minimieren, wäre z.B. gewesen, alle Patienten im Rahmen eines prospektiven Studiendesigns vor der TURP einer Prostatabiopsie zu unterziehen. Da dies jedoch weder medizinisch, da hierzu die Indikation fehlt, noch ethisch zu rechtfertigen ist, scheint der „verification bias“ bei der der Dissertation zugrunde liegenden Fragestellung dadurch kaum

vollständig eliminierbar. Auch bildgebende Verfahren wären hier höchstwahrscheinlich aufgrund der Strahlenbelastung wie bei der Computertomographie (CT) bzw. der Kosten einer Magnetresonanztomographie (MRT) nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend besteht daher eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass bei dieser Studie aufgrund des Studiendesigns ein „verification bias“ vorliegt. Dieser systematische Fehler hat jedoch für den klinischen Alltag weniger Relevanz, da hier der Fokus darauf liegt, Patienten mit von Patienten ohne PCa im weiteren Verlauf zu unterscheiden und weniger darauf, ob bei der TURP bereits kleinste Mengen an entartetem Gewebe vorliegen.

Kaplan-Meyer Analyse und postoperativer Nachbeobachtungszeitraum

Der Startpunkt der Betrachtung hinsichtlich der Kaplan-Meyer Analyse für das PCa-freie Überleben nach TURP ist bei reiner Betrachtung der PSA-Werte der Zeitpunkt der TURP. Für die Analyse hinsichtlich der mPSAV, welche als statistisches Mindeskriterium mindestens zwei, in dieser Dissertation drei, postoperative PSA-Werte benötigt, ist der Startpunkt der Kaplan-Meyer Analyse hingegen das Datum des zweiten postoperativen PSA-Wertes. Da jedoch der Abstand zwischen der TURP und des zweiten postoperativen PSA-Wertes in den zugrunde liegenden retrospektiven Daten stark variiert (Median 2 Jahre, Spannweite 9,1 Jahre, Interquartilsabstand 1,2 Jahre) wurde das Datum der TURP als Startzeitpunkt definiert.

Diese sehr unregelmäßige Verteilung der Zeitspanne zwischen TURP und der Blutentnahmetermine zur Bestimmung der PSA-Werte lässt sich auch in dem Streudiagramm des ersten postoperativen PSA-Wertes (Abbildung 4) nachvollziehen.

Daraus lässt sich ein weiteres Problem, welches durch retrospektives Design bedingt ist, darstellen. Wie bei dem Abschnitt „verification bias“ dargestellt, kann ein zum Zeitpunkt der TURP bereits vorliegendes PCa hinsichtlich des Gesamtkollektivs zwar nicht sicher ausgeschlossen, jedoch als eher weniger wahrscheinlich angesehen werden. Dies gilt jedoch nicht für die postoperative

Nachbeobachtungsphase, da hier bspw. in der Regel keine systematische histologische Untersuchung von Prostatagewebe stattfindet. Das bedeutet, dass nicht sicher identifiziert werden kann, wann sich das PCa in der postoperativen Phase entwickelt hat, insbesondere wenn bspw. mehrere Jahre zwischen den Untersuchungsterminen liegen.

Weitere Limitationen der Studie

Limitierend auf die Studie wirkt, dass Patienten, welche keinen histologischen Nachweis eines postoperativen PCa hatten und bspw. während der postoperativen Nachbeobachtungszeit verstarben, möglicherweise ein PCa gehabt haben könnten, jedoch aufgrund des Alters oder entsprechender Komorbiditäten nicht durch ihren Urologen biopsiert wurden. Diese wären demnach fälschlicherweise den Patienten in der Gruppe ohne PCa zugeordnet gewesen. Daraus lässt sich schließen, dass möglicherweise der Anteil der Patienten mit Prostatakrebs tatsächlich höher gewesen sein könnte.

Patienten, für die den PSA-Wert beeinflussende Faktoren wie z.B. die Gabe von 5 α -Reduktasehemmer (z.B. Finasterid, Dutasterid) oder Statinen (Rübben 2014) zutreffen (n=71), blieben in der Studie eingeschlossen, da Patienten mit benigner Prostatahyperplasie häufig Medikamente wie Finasterid oder Dutasterid aufgrund ihrer (Rezidiv-)Symptomatik erhalten, wodurch ein Ausschluss zu einer Reduktion der Anwendbarkeit dieser Studie in der klinischen Praxis führen würde.

Die Verwendung des D'Amico Risk Scores, welcher u.a. den PSA-Wert enthält, ist hinsichtlich seiner Aussagekraft bei Patienten nach TURP aufgrund des resezierten Gewebes eingeschränkt. Darüber hinaus ließ sich aus der retrospektiven Datenlage nur in geringem Maße eine Aussage über das cT-Staging treffen, weshalb dieses an der Stelle durch Daten hinsichtlich des pT-Stagings (bei Patienten mit radikaler Prostatektomie) ergänzt wurde. Jedoch ist für den D'Amico Risk Score auch der Gleason Score ausschlaggebend, sodass diese Einschränkung relativiert werden kann. Es konnte trotz dieser

modifizierten Verwendung der Klassifikation gezeigt werden, dass in der Mehrheit klinisch relevanter Tumore vorlagen.

Nachteilig an dem hier verwendeten Studiendesign sind jedoch auch die je nach betreuendem Urologen und Patient variierenden Follow-up-Intervalle sowie die unterschiedliche Anzahl der PSA-Bestimmungen. Hier könnte möglicherweise eine prospektiv angelegte Studie mit kürzeren und festen Intervallen eine bessere Vergleichbarkeit und wie bereits angedeutet eine verbesserte Aussage darüber, wann sich unter Umständen ein PCa entwickelt hat, liefern.

Ein weiterer Vorteil wäre zudem, dass von dem jeweilig untersuchenden Arzt auch Gründe für Ausreißer-Werte (z.B. durch Prostatitis, Harnwegsinfektionen, Manipulationen durch Katheter-Einlage etc.) besser erfasst und die Werte ggf. aus der Betrachtung ausgeschlossen werden könnten. Dies ist bei einer retrospektiven Studie mit teilweise 10 Jahren oder länger zurückliegenden Einträgen in der Patientenakte teilweise nur eingeschränkt möglich.

Einschränkend bei einem prospektiven Studiendesign wäre jedoch der höhere Aufwand und die Länge des Beobachtungszeitraumes, da diese Studie zeigen konnte, dass der Großteil der Patienten erst nach 5 Jahren die Diagnose eines PCa erhalten hat.

Cut-off Wert und Einschlusskriterien

Hinsichtlich der Definition des optimalen Cut-off Wertes mit maximaler Summe aus Sensitivität und Spezifität ist zu diskutieren, ob dieser als klinisch bestes Kriterium gelten kann. Wenn definiert ist, dass eine falsch negative Diagnose als genauso gravierend angesehen wird wie eine falsch positive, so ist dies zutreffend. Bei einer falsch positiven Diagnose (n=17 bei einem Cut-off Wert von 0,32 ng/ml/Jahr) wird dem Patienten zwar durch die falsche Krebsdiagnose eine nicht unerhebliche psychische Belastung und eine höchstwahrscheinlich unnötige Biopsie mit entsprechendem Blutungs- und Infektionsrisiko zugemutet. Jedoch ist dem gegenüberzustellen, dass bei einer falsch negativen Diagnose (n=5 bei einem Cut-off Wert von 0,32 ng/ml/Jahr) ein möglicherweise klinisch

relevantes, unter Umständen sogar Hochrisiko-Karzinom mit erheblicher Verkürzung der Lebenszeit, übersehen wird. Aus diesem Grund wäre zu hinterfragen, ob eine Definition einer Sensitivität von $\geq 0,95$ mit darauf aufbauender Maximierung der Summe aus Sensitivität und Spezifität als Grundlage Ermittlung des Cut-off Wertes dienen könnte. Hierfür wäre ein Cut-off Wert der mPSAV von 0,2 ng/ml/Jahr (Sensitivität 0,95; Spezifität 0,25) zu empfehlen.

Die Erhöhung der Sensitivität macht sich in einer Reduktion der Spezifität und des PPV bemerkbar. Ein Test, welcher eine sehr hohe Sensitivität mit sich bringt, hat den Vorteil, dass er als Ausschlusstest sehr gut geeignet ist, da er eine sehr hohe Anzahl an Erkrankten in einer Population als erkrankt erkennt. Dadurch ergeben sich zudem wenig falsch negative Tests und eine Erhöhung des NPV. Dabei wird jedoch eine vergleichsweise hohe Anzahl an falsch positiven Testergebnissen in Kauf genommen.

Die postoperative PCa-Früherkennung nach TURP mit der mPSAV sollte jedoch generell mit einer digital-rektalen Untersuchung kombiniert werden, welche über eine hohe Spezifität (0,97) und NPV (0,99) sowie eine moderat hohe Sensitivität (0,64) verfügt (Hoogendam et al. 1999). Hierdurch können auch geringere Werte für die Sensitivität toleriert werden. Zudem ist diese zusätzliche Untersuchungsmethode relativ risikoarm und schnell durchführbar im Vergleich zu bspw. einer Biopsie. Jedoch wäre aufgrund eventueller postoperativer Vernarbungen nach TURP die diagnostische Aussagekraft der digital-rektalen Untersuchung zu hinterfragen (Kanno et al. 2006).

Darüber hinaus wurden in unserer Studie Patienten ohne Ausschluss durch Über- oder Unterschreitung bestimmter präoperativer PSA-Schwellenwerte analysiert. Aus diesem Grund ist der erhaltene Cut-off Wert von 0,32 ng/ml/Jahr nicht hinsichtlich der Höhe des präoperativen PSA, sondern nur hinsichtlich des Alters der Patienten bei der TURP limitiert. Die Eingrenzung des Patientenkollektivs hinsichtlich des Alters wurde deshalb vorgenommen, da Patienten jenseits von 80 Jahren aufgrund der generell nur noch kürzeren Lebenserwartung statistisch seltener an Prostatakrebs sterben und die

Erkrankungsraten für das PCa eine deutlich niedrigere Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Patienten unter 55 Jahren erkennen lassen [5].

Um die Genauigkeit der ermittelten mPSAV-Werte zu erhöhen wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die mehr als zwei postoperative PSA-Werte aufwiesen. Damit können Ausreißer besser ausgeglichen werden. Hätte man die Mindestanzahl der PSA-Wert-Messungen in dieser Studie auf 4 gesetzt, wären jedoch deutlich weniger Patienten eingeschlossen gewesen und damit die statistische Aussagekraft geringer.

Nutzen der Studie

Die Ergebnisse dieser Studie werden, wie bereits dargestellt, insbesondere gestützt von den Ergebnissen der Studie von Helfand et al., welche eine PSAV von 0,38 ng/ml/Jahr bei Patienten mit inzidentellem PCa nach TURP als Ergebnis ihrer Studie zeigen konnten.

Die Tatsache, dass bei der Mehrzahl der Patienten (65%) in dieser Studie ein PCa nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren entdeckt wurde und damit zurückhaltend vermutet werden kann, dass sich diese Karzinome in einem ähnlichen Zeitfenster entwickelt haben, ist als weiteres Argument für die Verwendbarkeit der mPSAV in der klinischen Praxis zu werten. So wären bei z.B. jährlicher Kontrolle der PSA-Werte mindestens vier Werte verfügbar und damit durch Ausgleich etwaiger Ausreißer eine ausreichende Genauigkeit der linearen Regression möglich. Darüber hinaus toleriert diese Methode auch unregelmäßige Follow-up-Abstände, weil die Werte immer in Relation zur Zeit gesetzt werden.

Die Analyse der Biopsie-Indikationen konnte, wie im Kapitel „Ergebnisse“ dargestellt, zeigen, dass 31,6% der PCa-Diagnosen nach einer zusätzlichen TURP als inzidentelle Befunde gestellt wurden. Zwei dieser sechs Patienten hatten eine mPSAV $>0,32$ ng/ml/Jahr. Dies führt zu der Annahme, dass schätzungsweise 10% der PCa-Patienten eine zwar hinsichtlich der Harnabflussbeschwerden zunächst natürlich sinnvolle, aber, in Bezug auf eine evtl. später durchgeführte radikale Prostatektomie, unter Umständen nicht

notwendige Operation erhielten. Diese hätten vermieden werden können, wenn der Cut-off-Wert der mPSAV von 0,32 ng/ml/Jahr Verwendung gefunden hätte.

Zudem ist dieser Cut-off Wert mit hohen Werten hinsichtlich der Sensitivität, Spezifität und NPV assoziiert. Der relativ niedrige Wert des PPV von 0,47 hingegen könnte problematisch sein, da hierdurch viele Patienten möglicherweise fälschlich mit einer Krebsdiagnose konfrontiert werden würden. Jedoch erklärt sich dieser Wert durch die relativ geringe Prävalenz, da der PPV unmittelbar von ihr abhängig ist.

Darüber hinaus gab es einen großen und statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der medianen mPSAV zwischen den beiden Gruppen. Aus diesem Grund kann der Schluss gezogen werden, dass die mPSAV tatsächlich ein nützlicher Marker für Patienten nach vorangegangener TURP ist, um Prostatakrebs frühzeitig erkennen und dadurch möglicherweise mehr Patienten eine kurative Therapieoption anbieten zu können.

Die Mehrheit der Mittel- und Hochrisiko-Tumore, sowie die Tatsache, dass drei von vier Patienten mit einem Gleason-Score von 6 eine mPSAV unterhalb des Cut-off Wertes aufwiesen, könnten den Schluss zulassen, dass Patienten mit einer mPSAV über 0,32 ng/ml/Jahr eher ein schlechter differenziertes und damit klinisch relevanteres PCa im Vergleich zu Patienten mit einer mPSAV unterhalb des Cut-off Wertes haben. Dies unterstreicht zusätzlich den klinischen Nutzen dieser Arbeit.

Zu guter Letzt ist anzumerken, dass die Gruppe mit benignem Befund eine sehr niedrige mediane PSAV (0,01 ng/ml/Jahr) aufwies. Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass bereits leicht erhöhte Werte der PSAV nach einer TURP Anlass zur weiteren Abklärung geben könnten.

Schlussfolgerungen

Bei dem in dieser Studie analysierten Patientenkollektiv wurden nur 35% der PCa's in den ersten fünf Jahren der postoperativen Phase entdeckt, während die restlichen Karzinome in den darauf folgenden Jahren entweder durch Biopsien oder zusätzliche transurethrale Resektionen nachgewiesen werden konnten.

Diese Erkenntnis unterstreicht daher die Bedeutung einer langfristigen postoperativen Nachbeobachtung zur Früherkennung von Prostatakrebs insbesondere bei Patienten im Alter von 55 bis 80 Jahren nach TURP.

Darüber hinaus war es Ziel dieser Arbeit, herauszufinden, ob die mPSAV ein geeigneter Marker zur Detektion von Prostatakrebs bei Patienten nach TURP ist, da Cut-off Werte der absoluten PSA-Werte für diese Patienten nicht verwendbar sind.

Zusammenfassend kann man hierzu zu sagen, dass die Fläche unter der ROC-Kurve ($AUC = 0,87$) einen starken Hinweis darauf gibt, dass die mPSAV ein wichtiger Vorhersagefaktor für das Vorliegen eines PCA's ist. Dementsprechend ist eine Biopsie in Erwägung zu ziehen um dadurch eine postoperative Früherkennung eines PCA's zu gewährleisten.

Diese Arbeit schlägt darüber hinaus aufgrund hoher Werte der Sensitivität, Spezifität und des NPV in der klinischen Praxis einen Cut-off Wert von 0,32 ng/ml/Jahr für diese Patienten zusätzlich zu etablierten Methoden wie bspw. der digital-rektalen Untersuchung vor.

Eine alleinige Verwendung nur dieses o.g. Cut-off Wert ist allerdings aufgrund des niedrigen PPV nicht zu empfehlen, weil so die Gefahr bestehen würde, viele Patienten unnötig zu biopsieren bzw. mit einer Krebsdiagnose zu konfrontieren.

Das Überschreiten dieses Cut-off Wertes scheint darüber hinaus eher mit mittelgradig bis schlecht differenzierten Karzinomen hinsichtlich des Gleason-Scores vergesellschaftet zu sein, was seine Bedeutung weiter unterstreicht.

Durch die Verwendung dieses Cut-off Wertes könnten daher möglicherweise klinisch relevante PCa's früher erkannt und damit Patienten rechtzeitig eine kurative Therapieoption angeboten werden.

Literatur- und Quellenverzeichnis

Amiel G¹, Hollis M, Kreshover J, Terris M. 2016 Jul. Prostate cancer: screening and management. <https://www.auanet.org/education/prostate-cancer-psa.cfm>. Zitiert am 04.02.2018.

Begg CB¹, Greenes RA. 1983. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics*, 39:207-15.

Berger AP¹, Deibl M, Strasak A et al. 2007 Jan. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology*, 69(1):134-8.

Berges RR¹, Pientka L. 2001 Jun. Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol*, 39(6):682-7.

Carter HB¹, Pearson JD, Metter EJ et al. 1992. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, Apr 22-29;267(16):2215-20.

Connolly D¹, Black A, Murray LJ et al. 2007 Oct. Methods of calculating prostate-specific antigen velocity. *European Urology*, 52(4):1044-50.

Draisma G¹, Postma R, Schröder FH, van der Kwast TH, de Koning HJ. 2006. Gleason score, age and screening: Modeling dedifferentiation in prostate cancer. *Int. J. Cancer*, 119: 2366–2371.

Helfand BT¹, Anderson CB, Fought A, Kim DY, Vyas A, McVary KT. 2009 Jul. Postoperative PSA and PSA velocity identify presence of prostate cancer after various surgical interventions for benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 74(1):177-83.

Höfner K¹, Tunn UW, Reich O, Rübber H. 2007. Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia. *Dtsch Arztebl*, 104(36): A-2424 / B-2142 / C-2074.

Hoogendam A¹, Buntinx F, de Vet HC. 1999 Dec. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*, 16(6):621-6.

Kanno H¹, Umemoto S, Izumi K 2006. Prostate cancer development after transurethral resection of the prostate--histopathological studies of radical prostatectomy specimens. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 97(4):649-59.

Kraywinkel K¹, Bertz J, Laudi A, Wolf U. 2012. Epidemiologie und Früherkennung häufiger Krebserkrankungen in Deutschland. Hrsg. Robert Koch-Institut Berlin, GBE kompakt 3(4), S. 5.

McNeal JE¹, Redwine EA, Freiha FS et al. 1988 Dec. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*, 12(12):897-906.

Mottet N¹, Bellmunt J, Briers E, Bolla M et al. EAU guidelines on prostate cancer. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>, Zitiert am 04.02.2018.

Ørsted DD¹, Bojesen SE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. 2013 Sep. Long-term prostate-specific antigen velocity in improved classification of prostate cancer risk and mortality. *Euro Urol*, 64(3):384-93.

Rodríguez Alonso A¹, González Blanco A, Barbagelata López A et al. 2008 Sep. Importance of PSA velocity and PSA density in the prediction of prostate cancer in TURP or open prostatectomy specimen of patients with previous negative prostate biopsy. *Actas Urol ESP*, 32(8):779-86.

Rübben H. 2014. Uroonkologie. Tiergartenstrasse 17. D-69121 Heidelberg. Springer Verlag, S. 557-559.

Shingleton WB¹, Terrell F, Kolski J, May W, Renfro DL, Fowler JE. 2000 Nov. Prostate specific antigen measurements after minimally invasive surgery of the prostate in men with benign prostatic hypertrophy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 3(3):200-202.

Wolff JM¹, Boekels O, Borchers H, Jakse G, Rohde D. 2000. Altered Prostate Specific Antigen Reference Range After Transurethral Resection of the Prostate. Anticancer Research, 20:4977-4980.

Internetseiten:

[1] https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf, S. 33, 100. Zitiert am 28.06.2018.

[2] http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-035l_S2e_Therapie_benignes_Prostatatasyndrom_2014_11.pdf, Seiten 28ff. Seiten 67-68. Zitiert am 04.04.2017.

[3] https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/03/PD16_072_12621pdf.pdf;jsessionid=0A7EF88B3A4697AB2957B18781705563.cae4?__blob=publicationFile. Zitiert am 04.02.2018.

[4] <http://www.kbv.de/html/11090.php>. Zitiert am 04.02.2018.

[5] http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile, S. 95. Zitiert am 04.02.2018.

[6] <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/prostate-cancer/@@view/images/media/Abb01.jpg>. Zitiert am 04.02.2018

[7] <https://www.urologielehrbuch.de/impressum.html>. Zitiert am 04.02.2018.

Anhang

Ein entsprechendes Votum der Ethikkommission zur Durchführung der Studie liegt vor (4405-04/15, 22934/2015/92).

Anschreiben an Patienten zur Aufklärung über die Studie

Sehr geehrter Herr _____,

derzeit wird am Universitätsklinikum Jena eine Studie über die Entwicklung des PSA (Prostata-spezifisches Antigen) Wertes nach einer Prostataresektion erhoben.

Ziel der Studie ist es vor allem, die Diagnostik von Prostata-Karzinomen nach diesem Eingriff zu verbessern und damit eine frühere Erkennung dieser Erkrankung zu ermöglichen.

Für diese Studie würden wir - Ihr Einverständnis vorausgesetzt – u.a. folgende Daten von Ihrem Hausarzt, Labor bzw. Urologen erheben:

- PSA-Werte vor und nach der Prostataresektion
- Verordnete Medikamente
- Histologische Daten Ihres Prostata-Karzinoms

Die Verwendung Ihrer Daten erfolgt in anonymisierter Form ausschließlich für diese Studie.

Anbei finden Sie einen Antwortbogen, den Sie uns in beigefügtem vorfrankiertem Rückumschlag zurücksenden können.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. habil. Grimm

Einwilligungserklärung

An:

Klinik und Poliklinik für Urologie
Universitätsklinikum Jena
Prof. Dr. M.-O. Grimm
Lessingstraße 1
07743 Jena

Hiermit willige ich in die anonymisierte Verwendung meiner Daten für die Studie mit dem vorläufigen Arbeitstitel „Retrospektive Analyse von PSA-Werten nach TURP am Universitätsklinikum Jena“ ein.

Ich erkläre, dass ich mit der Erhebung von für die Studie erforderlichen Daten bei meinem Hausarzt, Labor bzw. Urologen durch vom Auftraggeber der Studie zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte einverstanden bin.

Ort, Datum

Lebenslauf

Name, Kontakt	Name:	Alexander Winzer
	Anschrift:	Platanenstr. 10
		07747 Jena
	Mobil:	0152 22891442
	E-Mail:	Alexander.winzer@med.uni-jena.de

Abstammung,	Geburtsdatum:	14.04.1987
Familie	Geburtsort:	Rodewisch
	Nationalität:	Deutsch
	Familienstand:	ledig
	Eltern:	Andreas Winzer, KFZ-Meister
		Carola Winzer, Dipl.-Ing. (FH)
	Geschwister:	keine

Schul-	1993-1997	Grundschule Rempesgrün
Ausbildung	1997-2005	Goethe Gymnasium Auerbach
		Abschluss: Allgemeine
		Hochschulreife (2,4)
Zivildienst	08/2005-04/2006	DRK Sozialstation in Treuen

Praktika	05/2006-06/2006	DRK Sozialstation in Treuen: Pflegepraktikum
	07/2006-09/2006	DRK Sozialstation in Treuen: Hilfstätigkeit
	07/2012-09/2012	Paracelsus Klinik Reichenbach GmbH: Pflegepraktikum
	02/2015-03/2015	Klinik und Poliklinik für Urologie in Jena: ambulante Famulatur Urologie
	03/2016-04/2016	Praxis für Allgemeinmedizin Antje Bellstedt in Jena: Famulatur Allgemeinmedizin
	08/2016-09/2016	Paracelsus Klinik Reichenbach GmbH: Famulatur Chirurgie
	09/2016-10/2016	Paracelsus Klinik Reichenbach GmbH: Famulatur Urologie
	11/2017-10/2018	Praktisches Jahr Universitätsklinikum Jena

Akademische Ausbildung	10/2006-09/2009	Staatliche Studienakademie Plauen, Studiengang Gesundheits- und Sozialmanagement, Praxispartner: Klinikum Obergöltzsch Rodewisch Diplom-Note: 1,7
-----------------------------------	-----------------	---

	10/2012-	Friedrich-Schiller-Universität Jena: Studiengang Humanmedizin
Berufserfahrung	10/2009-06/2012	Johanniter-Unfall-Hilfe e.V. Regionalverband Zwickau/Vogtland: Vorstandsassistent

Zusatz-	09/2009	Ausbildereignungsprüfung nach
Qualifikationen		AEVO vor der IHK

Sprachliche	Deutsch	Muttersprache
Kenntnisse	Englisch	fließend in Wort und Schrift
	Französisch	Grundkenntnisse
	Spanisch	Grundkenntnisse

Danksagung

Ich möchte hiermit Herrn Professor Dr. med. habil. Marc-Oliver Grimm dafür danken, mir die Möglichkeit gegeben zu haben, an der Klinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Jena diese Arbeit anfertigen zu können.

Darüber hinaus bin ich ihm für die Unterstützung in allen Belangen und die Motivation, auch in schwierigen Zeiten durchzuhalten, dankbar.

Ein besonderer Dank meinerseits gilt auch Herrn Dr. rer. nat. Lutz Leistritz, der sich stets Zeit genommen hat, mich auf dem Gebiet der Datenauswertung und -interpretation zu unterstützen und mir bei auftretenden Problemen stets eine große Hilfe war.

Für die Unterstützung bei der Erstellung des Manuskripts danke ich darüber hinaus Herrn Dr. Friedrich-Carl von Rundstedt.

Zu guter Letzt möchte ich die niedergelassenen Urologen, allen voran Herrn Dr. med. Matthias Kühnert, für die stets freundliche und effektive Hilfe bei der Datenerhebung lobend erwähnen, da sie sich trotz des laufenden Betriebes ihrer Praxen Zeit für meine Fragen genommen haben.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Prof. Dr. med. habil. Marc-Oliver Grimm
- Dr. rer. nat. Lutz Leistritz
- Dr. Friedrich-Carl von Rundstedt,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers